



(19)

(11) Publication number: **08027146 A**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(21) Application number: **06163940**(51) Intl. Cl.: **C07D403/12 A61K 31/40**(22) Application date: **15.07.94**

<p>(30) Priority:</p> <p>(43) Date of application publication: <b>30.01.96</b></p> <p>(84) Designated contracting states:</p>	<p>(71) Applicant: <b>mitsui toatsu chem inc</b></p> <p>(72) Inventor: <b>MATSUNAGA AKIO NAKAJIMA YUKI EDATSUGU HAJIME IWATA DAIJI</b></p> <p>(74) Representative:</p>
---	--

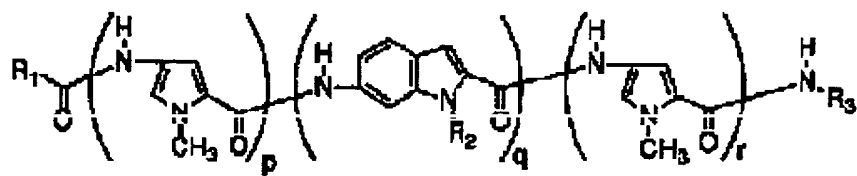
**(54) 2,6-DI-SUBSTITUTED  
INDOLE DERIVATIVE**

(57) Abstract:

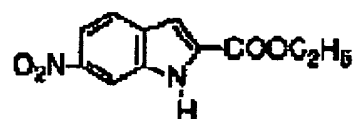
**PURPOSE:** To obtain a new derivative having a structure similar to distamycin and useful as an anticancer agent.

**CONSTITUTION:** A derivative of formula I [R1 and R3 are each H, a lower alkyl, phenyl, etc.; (p) and (r) are each 0-2; (q) is 1 or 2, with the proviso that  $2 \leq (p+q+r) \leq 6$ ], e.g. 6-(4-formylamino-1-methylpyrrole-2-carboxamide) indole-2{N[3-(N,N-dimethylamino)propyl]}carboxamide. This derivative is obtained by using, e.g. a carboxylic acid ester of formula II as a starting substance to afford an intermediate of formula III, hydrolyzing the intermediate in a solvent such as methanol at 50°C to reflux temperature using sodium hydroxide or potassium hydroxide to give a carboxylic acid derivative, binding N,N- dimethyl-1,3-propanediamine to the carboxylic acid derivative and further, carrying out ordinary pressure catalytic hydrogenation of the resultant compound.

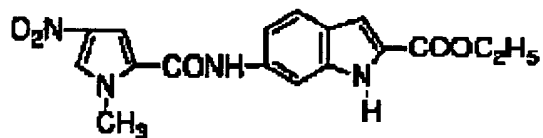
COPYRIGHT: (C)1996,JPO



I



II



III

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-27146

(43)公開日 平成8年(1996)1月30日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 403/12	2 0 7			
A 6 1 K 31/40	A D U			

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 48 頁)

(21)出願番号 特願平6-163940

(22)出願日 平成6年(1994)7月15日

(71)出願人 000003126

三井東圧化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72)発明者 松永 明夫

千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社内

(72)発明者 中島 由紀

千葉県茂原市東郷1144番地 三井東圧化学株式会社内

(72)発明者 枝次 一

千葉県茂原市東郷1190番地の1 三井東圧化学株式会社内

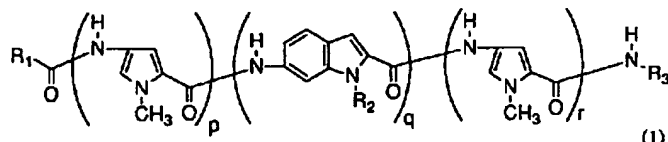
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2, 6-ジ置換インドール誘導体

(57)【要約】

(修正有)

\* \* 【構成】 下記式(1)



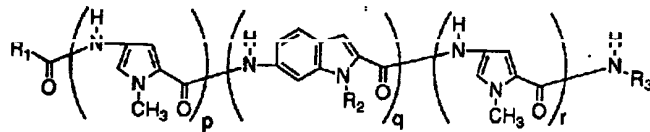
〔式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>3</sub>は水素、低級アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換された低級アルキル基など、R<sub>2</sub>はH又は低級アルキル基、p及びrは0~2の整数、qは1又は2を示す。但し2 ≤ p + q + r ≤ 6である。〕

で示される2, 6-ジ置換インドール誘導体又はその薬理的に許容される塩。

【効果】 上記の化合物はディスタマイシンに類似の構造を持ち、抗癌剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式(1)で示される2, 6-ジ置換\*

\*インドール誘導体またはその薬理的に許容される塩。  
【化1】

式(1)

(ただし、 $R_1$ と $R_3$ は独立に、水素、低級アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換された低級アルキル基、2, 3または4位に $X_1$ と $X_2$ で置換されたアミノ基をもつフェニル基、2, 3または4位に $X_1$ と $X_2$ で置換されたアミノ基をもつフェニル基で置換された低級アルキル基、2, 3または4位に $X_1$ と $X_2$ で置換されたアミノ基をもつ置換されたフェニル基(ただし、 $X_1$ と $X_2$ は独立に水素原子、低級アルキル基、メシル基あるいは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Y}$ (ただし、 $\text{Y}$ はヒドロキシル基、あるいはクロル基、ブロム基である)である)または $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_4$ (ただし、 $m$ は0~3の整数であり、 $\text{R}_4$ は $-\text{SC}_2\text{H}_5$ 、アミジノ基、グアニジル基、脂肪族アミノ基、フェニル基、置換されたフェニル基またはその芳香環の窒素原子が低級アルキルで置換されていてもよい含窒素芳香族を含む置換基である)である。 $\text{R}_2$ は $\text{H}$ または低級アルキル基である。 $p$ ,  $r$ はそれぞれ独立に0~2の整数である。 $q$ は1または2である。ただし、 $2 \leq p+q+r \leq 6$ である。)

【請求項2】 請求項1に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗癌剤。

【請求項3】 6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸およびその低級アルキルエステル。

【請求項4】 6-ニトロインドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド。

【請求項5】 1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド。

【請求項6】 6-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド。

【請求項7】 4-[6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド。

【請求項8】 1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-カルボン酸およびその低級アルキルエステル。

【請求項9】 6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボン酸およびそ

の低級アルキルエステル。

【請求項10】 1-メチル-6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸およびその低級アルキルエステル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、癌細胞の増殖を抑制する2, 6-ジ置換インドール誘導体と、それを含む医薬組成物、特に抗癌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】DNAに作用する化合物の中には抗癌剤として用いられるものがある。例えば、アドリアマイシン(Adriamycin)はDNAにインターカレートする抗癌剤として有用である。また、シスプラチン(Cisplatin)、マイトマイシン(Mitomycin)のようなDNAと反応する化合物もよく用いられている。このようにDNAに作用することによる抗癌作用は、そのすべてを説明できないまでも、一応確立されているものと考えられる。一方、近年、ディスタマイシン(Distamycin)、あるいはネトロプシン(Netropsin)はDNAに結合し、抗腫瘍活性を持つ物質として知られている(Nature, 1964年, 203巻, 1064-65頁)。これらは、従来の抗癌剤とはDNAとの結合様式が異なるグループバインダーとして注目されている。ところが、これまでの抗癌剤に関する知見では、DNAとの相互作用に関して、化合物の中のどの部分構造が本当に必要な構造であるか、或は他にどのような構造が代替しうるかを予想することは、現在のところ全く不可能である。しかし、この他に望ましい構造を持つ化合物の存在を予測し、探索することは価値がある。この様な新たな構造の探索は、新規な抗癌剤の創製のために特に求められていると考えられる。

【0003】また、ディスタマイシン誘導体にアルキル化剤の構造を結合させた化合物が知られている。典型的な例を示せば、J. Am. Chem. Soc. 1985年107巻8266頁、特開昭62-294653、WO93-13739、J. Med. Chem. 1989年32巻774頁等がある。N-メチルイミダゾールを部分構造として、それをアミド結合でつないだ、ディスタマイシンと類似の化合物にアルキル化剤の構造を結合した化合物も知られている(US5273991)。これらの中でアルキル化剤として、ビス(2-クロロエチ

3

ル) アミノ残基が用いられているものがあるが、この残基は既に抗癌剤の構造の一部であることが知られている。例えば、クロラムブシル (Chlorambucil) はビス (2-クロロエチル) アミノ残基を分子内に持つ抗癌剤として知られている。この化合物の抗癌活性はDNA、酵素等へのアルキル化を行う結果であると想像されている。しかしながら、クロルエチルアミン構造のようなアルキル化剤の構造を、DNAと結合する抗癌剤の一部の構造として付加することの価値は、その様な抗癌剤が臨床で用いられていない現状では、未だ確立されたものとは言い難い。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、2, 6-ジ置換インドール誘導体を中心構造に持つディスタマイシン類似構造の新しい化合物であって抗癌剤として有用な化合物を提供することである。

【0005】

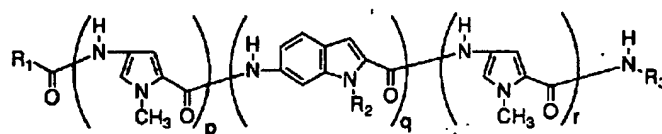
【課題を解決するための手段】ディスタマイシン誘導体はピロールをアミド結合で結合した構造を主骨格としている。これが構造上の明らかな特徴である。これに対し、て本発明者はピロールの構造を他のヘテロ芳香環に置き換え、ディスタマイシンと全く異なる構造を持ち、かつ\*

4

\*抗癌作用を示す化合物が存在することを予想して、新しい構造の探索を行った。特に、ジ置換インドール誘導体の中で、2, 6-ジ置換インドール誘導体は例が少なく、かつ抗癌剤として全く知見がないことに着目して研究を行った。その結果、この2, 6-ジ置換インドール誘導体を分子内にもつ新規化合物を抗癌剤として有用な化合物として選択した。また、これらの抗癌剤としての活性がアルキル化部分の付加によって高まる可能性についても同時に検討を行った。クロラムブシルあるいは他のアルキル化部分構造を含む化合物はディスタマイシンあるいはクロラムブシルよりはるかに高い抗癌活性を示した。このことから2, 6-ジ置換インドール誘導体を分子内にもつ新規化合物はアルキル化剤を同一分子内に加えることにより、高活性な抗癌剤になることがわかった。これらの化合物は、新規な構造を持ち、かつ抗癌剤として全く知見がない。以上のことから、われわれは新たな抗癌剤の発明を完成するに至った。即ち、本発明は次の式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

【0006】

【化2】



式(1)

【0007】(ただし、R<sub>1</sub>とR<sub>3</sub>は独立に、水素、低級アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換された低級アルキル基、2, 3または4位にX<sub>1</sub>とX<sub>2</sub>で置換されたアミノ基をもつフェニル基、2, 3または4位にX<sub>1</sub>とX<sub>2</sub>で置換されたアミノ基をもつフェニル基で置換された低級アルキル基、2, 3または4位にX<sub>1</sub>とX<sub>2</sub>で置換されたアミノ基をもつ置換されたフェニル基(ただし、X<sub>1</sub>とX<sub>2</sub>は独立に水素原子、低級アルキル基、メシル基あるいは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y(ただし、Yはヒドロキシル基、あるいはクロル基、ブロム基である)である)または-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>4</sub>(ただし、mは0~3の整数であり、R<sub>4</sub>は-SCH<sub>3</sub>、アミジノ基、グアニジル基、脂肪族アミノ基、フェニル基、置換されたフェニル基またはその芳香環の窒素原子が低級アルキルで置換されていてもよい含窒素芳香族を含む置換基である)である。R<sub>2</sub>はHまたは低級アルキル基である。p, rはそれぞれ独立に0~2の整数である。qは1または2である。ただし、2 ≤ p + q + r ≤ 6である。)以下、本発明を更に詳細に説明する。

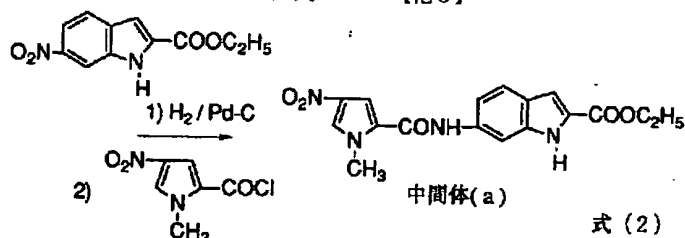
【0008】請求項3, 8, 9および10の低級アルキルエステルとはその項に示したカルボン酸の炭素数1~5のアルキルエステルが望ましい。式(1)の化合物におけるR<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>の低級アルキル基とは炭

素数1~5のアルキル基が望ましい。フェニル基で置換された低級アルキル基はフェニルプロピル基、フェニルブチル基が望ましい。2, 3または4位にX<sub>1</sub>とX<sub>2</sub>で置換されたアミノ基をもつフェニル基は4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル基、3-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル基、2-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル基が望ましい。2, 3または4位にX<sub>1</sub>とX<sub>2</sub>で置換されたアミノ基をもつフェニル基で置換された低級アルキル基は4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニルプロピル基、3-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニルプロピル基、2-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニルプロピル基、4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニルブチル基、3-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニルブチル基、2-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニルブチル基が望ましい。2, 3または4位にX<sub>1</sub>とX<sub>2</sub>で置換されたアミノ基をもつ置換されたフェニル基は4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-3-メトキシフェニル基、4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-3-メチルフェニル基、4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-3-クロロフェニル基

が望ましい。R<sub>4</sub>の脂肪族アミノ基としてはジメチルアミノプロピル基、アミノエチル基が望ましく、置換されたフェニル基はアミノフェニル基、ジメチルアミノフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基が望ましく、含窒素芳香族を含む置換基としてはピリジル基、ピコリル基、N-メチルピコリル基が望ましい。

【0009】これらの化合物は以下に示すような方法で合成される。以下の説明中、あるいは実施例の中で、DMFはジメチルホルムアミド、IPAはイソプロパノール、クロラムブシルは4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]酪酸である。DCCはN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、CDIはN, N'-カルボニルジイミダゾール、EDCIは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、HOSuはN-ヒドロキシコハク酸イミドを示す。Pd-Cはパラジウム付活性炭を示し、パラジウムは普通5または10%である。DMAPは4-ジメチルアミノピリジンである。

【0010】各化合物に存在するアミド結合は、カルボン酸部分を酸クロライドに導きアミノ基に反応させる、あるいはカルボン酸とアミノ基を適当な縮合剤、例えばDCC、CDI、EDCI等を用いて、結合することができる。また、DCCにHOBt、HOSu等を加えることもできる。この時、2つ以上のアミド結合を分子内に持つ化合物の合成の時には、その順番は自由に選んで合成することができる。ここでは代表例として、式\*



【0013】式(2)で示した中間体(a)を用いた化合物合成の一般的な方法を説明する。カルボン酸のエチルエステル(またはメチルエステル)を水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムを用いて加水分解する。この時の溶媒は水を5~90%含むエタノールあるいはメタノールを用いるとよい。反応温度は普通は50℃~還流温度である。ここで得たカルボン酸に対して、アミノ基を持つ側鎖部分として、例えばN, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミンを結合する。この時の反応には普通の縮合剤、例えばDCC、CDI、EDCI等を用いればよい。またHOBt、HOSu等を反応に加えることもできる。また、溶媒には普通の溶媒が用いられるが、DMFまたはそれを含む混合溶媒がよい結果を与える。反応温度は-10~50℃の間で選べばよい。

【0014】その後、ニトロ基をアミノ基に還元して、

\* (2)~(9)に示した化合物を中間体にして、さらに側鎖を結合する方法を示す。

【0011】まず、中間体である、式(2)で示される2, 6-ジ置換インドール誘導体の合成を説明する。6-ニトロインドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)はJ. Am. Chem. Soc. 1958年80巻4621頁に示された方法で合成できる。これをPd-Cを触媒に用いて、室温常圧で水素添加を行い、相当するアミノ基に導くことができる。この時の溶媒は通常の溶媒が用いられるが、エタノール、メタノール、酢酸エチル、DMFを単独あるいは2つ以上混合して用いることができる。またニトロ化合物に対して、0.1~50重量%のPd-Cを用いるとよい結果が得られる。ここで得たアミノ体、Tetrahedron 1978年34巻2389-2391頁に示された方法で合成した1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸クロライドを適当な溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン、DMFの中から選んだ1つあるいは2以上の混合溶媒中で、-10~50℃で反応させ、6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)を得る。この縮合反応は上記のアミノ体と1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸を適当な縮合剤、例えばDCC、あるいはDCCとHOBtを用いて行うこともできる。溶媒は塩化メチレン、クロロホルム、DMFを単独にあるいは2つ以上混合して用いるとよい。

【0012】

【化3】

カルボン酸としてギ酸、安息香酸、クロラムブシル等を結合する。この時の反応にはDCC、CDI、EDCI等を縮合剤として用いればよい。またHOBt、HOSu等を反応に加えることもできる。また、溶媒としては普通の溶媒が用いられるが、DMFまたはそれを含む混合溶媒がよい結果を与える。反応温度は-10~50℃の間で選べばよい。あるいは、フェニルプロピオン酸クロライド、塩化ベンゾイル等の酸クロライドを上記の還元反応で得たアミノ基に反応してもよい。この時の溶媒としては普通の溶媒が用いられるが、DMFまたはそれを含む混合溶媒がよい結果を与える。反応温度は-10~50℃の間で選べばよい。

【0015】以上の方法とは別に、6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)-インドール-2-カルボン酸エチルのニトロ基を先に還元して、

7

カルボン酸を縮合するか、酸クロライドを反応させ、後にカルボン酸のエチルエステルを水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムを用いて加水分解する。このカルボン酸部分にアミノ側鎖部分を結合することも可能である。

【0016】この方法は、以下に示す各中間体を用いた化合物合成についてもあてはまる。

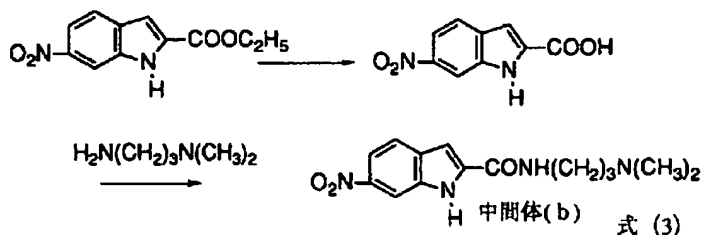
【0017】この中間体(a)を例えば下記の方法で加水分解してカルボン酸誘導体とし、これを利用して、後記の実施例に示すように化合物(1)～(11)を合成した。次に、中間体(b)の合成法を説明する。これは既に説明した6-ニトロインドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)のエチルエステル(またはメチル\*

8

\*ルエステル)を水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムを用いて加水分解する。この時の溶媒は水を5～90%含むエタノールあるいはメタノールを用いるとよい。反応温度は普通は50℃～還流温度である。ここで得たカルボン酸にN,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミンを結合する。この時の反応にはDCC、CDI、EDCI等を縮合剤として用いればよい。またHOBt、HOSu等を反応に加えることもできる。また、溶媒としては、普通の溶媒が用いられるが、DMFまたはそれを含む混合溶媒がよい結果を与える。反応温度は-10～50℃の間で選べばよい。

【0018】

【化4】



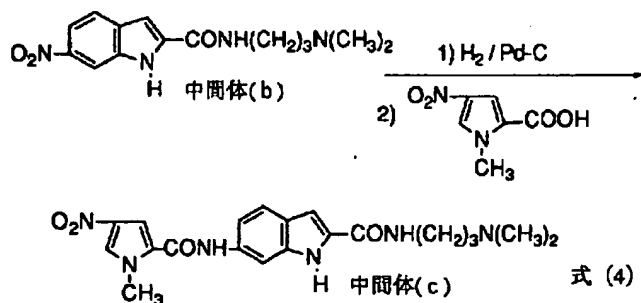
この中間体(b)を用いて化合物(12)を合成した。

【0019】上記の反応で得られた化合物(中間体(b))のニトロ基をPd-Cを用いて室温常圧で水素添加し、相応するアミノ基に還元する。溶媒は普通の溶媒例えばエタノール、メタノール、酢酸エチル、DMFのうち1つあるいは2つ以上混合した溶媒が用いられる。ここで得たアミノ化合物に1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸を結合する。この縮合反応は適当な縮合剤、例えばDCC、あるいはDCCとHOBtを用いて行うこともできる。溶媒は塩化メチレン、ク※30

※クロホルム、DMFを単独にあるいは2つ以上混合して用いるとよい。これを中間体(c)とする。この中間体(c)は、中間体(a)を原料に合成することもできる。即ち中間体(a)のエチルエステル(またはメチルエステル)を加水分解して、これにN,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミンを結合すればよい。この中間体(c)を用いて化合物(13)を合成した。

【0020】

【化5】

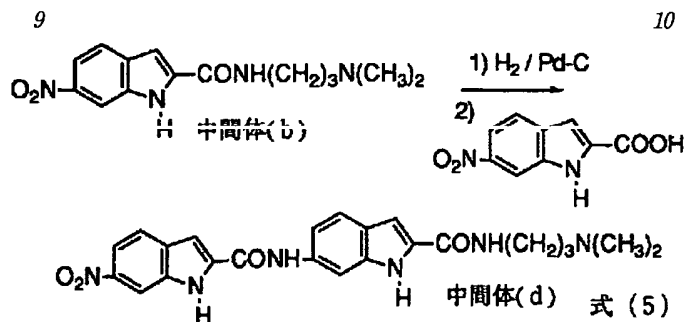


【0021】次に中間体(d)の合成を説明する。中間体(b)のニトロ基をPd-Cを用いて室温常圧で水素添加し、相応するアミノ基に還元する。溶媒は普通の溶媒例えばエタノール、メタノール、酢酸エチル、DMFのうち1つあるいは2つ以上混合した溶媒が用いられる。ここで得たアミノ化合物に6-ニトロインドール-2-カルボン酸を結合する。この縮合反応は適当な縮合

剤、例えばDCC、あるいはDCCとHOBtを用いて行うこともできる。溶媒は塩化メチレン、クロロホルム、DMFを単独にあるいは2つ以上混合して用いるとよい。この中間体(d)を用いて化合物(14)～(15)を合成した。

【0022】

【化6】

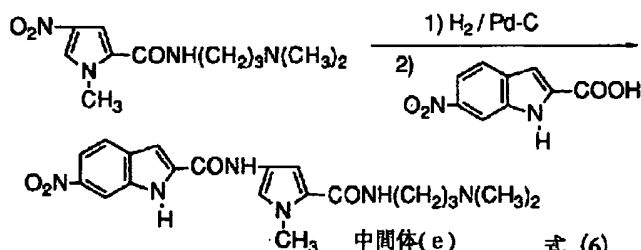


【0023】次に中間体(e)の合成を説明する。1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸クロライドとN,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミンから、J. Am. Chem. Soc. 1990年112巻838-845頁に示された方法で1-メチル-4-ニトロピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミドを合成した。このニトロ基をPd-Cを用いて室温常圧で水素添加し、相応するアミノ基に還元する。溶媒は普通の溶媒例えばエタノール、メタノール、酢酸エチル、DMFのうち1つあ\*

10 \* るいは2つ以上混合した溶媒が用いられる。ここで得たアミノ化合物に6-ニトロインドール-2-カルボン酸を結合する。この縮合反応は適当な縮合剤、例えばDCC、あるいはDCCとHOBtを用いて行うこともできる。溶媒は塩化メチレン、クロロホルム、DMFを単独にあるいは2つ以上混合して用いるとよい。この中間体(e)を用いて化合物(16)~(17)を合成した。

【0024】

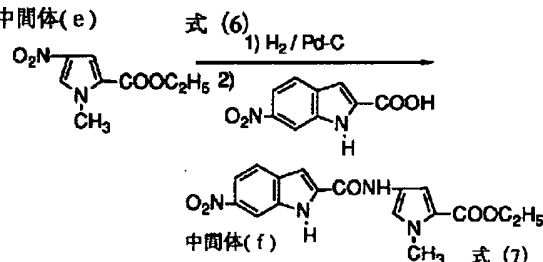
【化7】



【0025】次に、中間体(f)の合成を説明する。まず、1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸エチルをPd-Cを触媒に用いて、室温常圧で水素添加を行い、相当するアミノ基に導くことができる。この時の溶媒は通常の溶媒が用いられるが、エタノール、メタノール、酢酸エチル、DMFを単独あるいは2つ以上混合して用いることができる。またニトロ化合物に対して、0.1~50重量%のPd-Cを用いるとよい結果が得られる。ここで得たアミノ体に、6-ニトロインドール-2-カルボン酸を適当な溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン、DMFの中から選んだ1つあるいは2以上の混合溶媒中で、-10~50℃で反応させる。この縮合反応は適当な縮合剤、例えばDCC、あるいはDCCとHOBtを用いて行うことができる。この中間体(f)を用いて化合物(18)~(21)を合成した。

【0026】

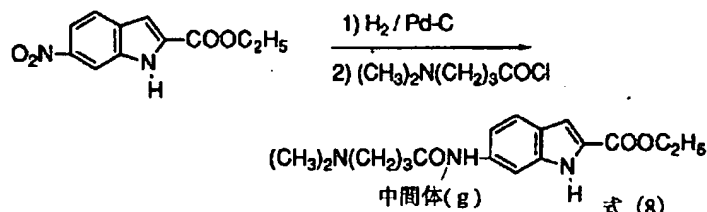
【化8】



【0027】次に、中間体(g)合成を説明する。6-ニトロインドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)をPd-Cを触媒に用いて、室温常圧で水素添加を行い、相当するアミノ基に導くことができる。この時の溶媒は通常の溶媒が用いられるが、エタノール、メタノール、酢酸エチル、DMFを単独あるいは2つ以上混合して用いることができる。またニトロ化合物に対して、0.1~50重量%のPd-Cを用いるとよい結果が得られる。ここで得たアミノ体に、4-ジメチルアミノブチリルクロライドを適当な溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン、DMFの中から選んだひとつあるいはこの内の2つ以上から選んだ混合溶媒中で、-10~50℃で反応させ、6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチリルアミノ]インドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)を得る。この縮合反応はジメチルアミノ酪酸と上記アミノ体を適当な縮合剤、例えばDCC、あるいはDCCとHOBtを用いて行うこともできる。



溶媒は塩化メチレン、クロロホルム、DMFを単独にあるいは2つ以上混合して用いるとよい。また、別法として6-ニトロインドール-2-カルボン酸を出発物質として、ニトロ基を還元し続いて4-ジメチルアミノプテリルクロライドを反応させ、中間体(g)を加水分解して得られる化合物である6-[4-(N,N-ジメチル\*



【0029】次に、中間体(h)合成を説明する。6-ニトロインドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)をヨウ化メチルを用いてメチル化する。この時適当な溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン中で行うことができる。また、適当な塩基例えばトリエチルアミンあるいは炭酸カリウムを反応系内に加えることができる。ここで得た1-メチル-6-ニトロインドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)をPd-Cを触媒に用いて、室温常圧で水素添加を行い、相当するアミノ基に導くことができる。この時の溶媒は通常の溶媒が用いられるが、エタノール、メタノール、酢酸エチル、DMFを単独あるいは2つ以上混合して用いることができる。またニトロ化合物に対して、0.1~50重量%のPd-Cを用いるとよい結果が得られる。ここで得たアミノ体に、1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸クロライドを適当な溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン、DMFの中から選んだ1つあるいは2以上の混合溶媒中で、-10~50℃で反応させ、1-メチル-6-[1-メチル-4-ニトロピロール-2-カル

\*アミノ)プテリルアミノ]インドール-2-カルボン酸を得ることもできる。還元反応とアミド化反応の条件は同様である。この中間体(g)を用いて化合物(22)を合成した。

【0028】

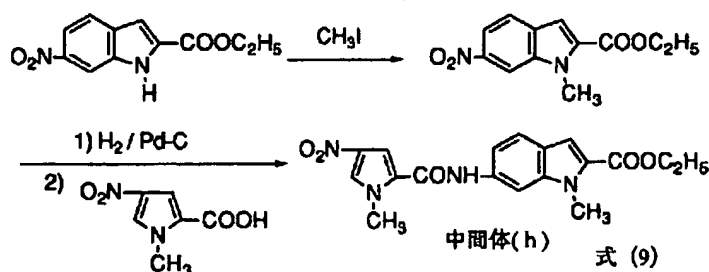
【化9】

※ルボキサミド)インドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)を得る。この縮合反応は1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸と上記アミノ体を適当な縮合剤、例えばDCC、あるいはDCCとHOBTを用いて行うこともできる。溶媒は塩化メチレン、クロロホルム、DMFを単独にあるいは2つ以上混合して用いるとよい。

20 【0030】また、別法として中間体(a)である6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)をヨウ化メチルを用いてメチル化することができる。この時適当な溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン中で行うことができる。また、適当な塩基例えばトリエチルアミンあるいは炭酸カリウムを反応系内に加えることができる。この中間体(h)を用いて化合物(23)を合成した。

【0031】

30 【化10】



【0032】以上に説明した中間体以外の中間体、例えば、6-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)、4-[6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)、6-[1-メチル-4-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)

1-メチル-4-[1-メチル-4-(6-ニトロイン 50 1)、

40 ドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボン酸エチル(またはメチル)

も、これまでに示した方法に準じてすべて合成できる。

【0033】以上に示した中間体を用いて合成できる化合物を例示すると以下のようになる。ただし、以上に示した化合物(1)~(24)も同時に示す。6-[1-メチル-4-(ホルミルアミノ)ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド(化合物

14

メチル-4-[4-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[2-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニルアセチルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-

[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[3-[2-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]プロピオニルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[4-[2-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノキシメチルカルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノキシエチルカルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノキシプロピルカルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[3-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノキシメチルカルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[3-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノキシプロピルカルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]

ミド] インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[2-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノキシメチルカルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[2-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノキシエチルカルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2

16

10

20

30

40

18

30

40

20

30

50

19

ークロロエチル) アミノ] フェニル] プロピオニルアミ  
 ノ] インドール-2-カルボキサミド] ピロール-2-  
 [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ]  
 カルボキサミド、1-メチル-4- [6- [4- [2-  
 [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニ  
 ル] プチリルアミノ] インドール-2-カルボキサミ  
 ド] ピロール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルア  
 ミノ) プロピル] ] カルボキサミド、1-メチル-4-  
 [6- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミ  
 ノ] フェノキシメチルカルボキサミド] インドール-2  
 ーカルボキサミド] ピロール-2- [N- [3- (N,  
 N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、1  
 -メチル-4- [6- [4- [N, N-ビス (2-クロ  
 ロエチル) アミノ] フェノキシエチルカルボキサミド]  
 インドール-2-カルボキサミド] ピロール-2- [N  
 - [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カル  
 ボキサミド、1-メチル-4- [6- [4- [N, N-  
 ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェノキシプロピル  
 カルボキサミド] インドール-2-カルボキサミド] ピ  
 ロール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) 20  
 プロピル] ] カルボキサミド、1-メチル-4- [6-  
 [3- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェ  
 ノキシメチルカルボキサミド] インドール-2-カル  
 ボキサミド] ピロール-2- [N- [3- (N, N-ジ  
 メチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、1-メチ  
 ル-4- [6- [3- [N, N-ビス (2-クロロエチ  
 ル) アミノ] フェノキシエチルカルボキサミド] インド  
 ール-2-カルボキサミド] ピロール-2- [N- [3  
 - (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサ  
 ミド、1-メチル-4- [6- [3- [N, N-ビス  
 (2-クロロエチル) アミノ] フェノキシプロピルカル  
 ボキサミド] インドール-2-カルボキサミド] ピロ  
 ール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロ  
 ピル] ] カルボキサミド、1-メチル-4- [6- [2  
 - [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェノ  
 キシメチルカルボキサミド] インドール-2-カルボキ  
 サミド] ピロール-2- [N- [3- (N, N-ジメチ  
 ルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、1-メチル-  
 4- [6- [2- [N, N-ビス (2-クロロエチル)  
 アミノ] フェノキシエチルカルボキサミド] インドール 40  
 -2-カルボキサミド] ピロール-2- [N- [3-  
 (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミ  
 ド、1-メチル-4- [6- [2- [N, N-ビス (2  
 -クロロエチル) アミノ] フェノキシプロピルカルボキ  
 サミド] インドール-2-カルボキサミド] ピロール-  
 2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピ  
 ル] ] カルボキサミド、1-メチル-4- [6- [4-  
 [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] -3-メ  
 トキシベンゾイルアミノ] インドール-2-カルボキサ  
 ミド] ピロール-2- [N- [3- (N, N-ジメチル 50

20

アミノ) プロピル] ] カルボキサミド、1-メチル-4  
 - [6- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) ア  
 ミノ] -3-メチルベンゾイルアミノ] インドール-2  
 -カルボキサミド] ピロール-2- [N- [3- (N,  
 N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、1  
 -メチル-4- [6- [4- [N, N-ビス (2-クロ  
 ロエチル) アミノ] -3-クロロベンゾイルアミノ] イ  
 ンドール-2-カルボキサミド] ピロール-2- [N-  
 [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボ  
 キサミド、  
 【0041】 4- [6- (1-メチル-4-ホルミルア  
 ミノ) ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-  
 カルボキサミド] -1-メチルピロール-2- [N-  
 [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボ  
 キサミド (化合物21)、4- [6- (1-メチル-4  
 -ベンゾイルアミノ) ピロール-2-カルボキサミド] イ  
 ンドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール  
 -2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピ  
 ル] ] カルボキサミド、4- [6- [1-メチル-4-  
 [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] ベ  
 ンゾイルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] イ  
 ンドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-  
 2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピ  
 ル] ] カルボキサミド、4- [6- [1-メチル-4-  
 [3- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] ベ  
 ンゾイルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] イ  
 ンドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-  
 2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピ  
 ル] ] カルボキサミド、4- [6- [1-メチル-4-  
 [2- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] ベ  
 ンゾイルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] イ  
 ンドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-  
 2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピ  
 ル] ] カルボキサミド、4- [6- [1-メチル-4-  
 [3, 5-ビス [N, N-ビス (2-クロロエチル) ア  
 ミノ] ベンゾイルアミノ] ピロール-2-カルボキサミ  
 ド] インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピ  
 ロール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ)  
 プロピル] ] カルボキサミド、4- [6- [1-メチル  
 -4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミ  
 ノメチル] ベンゾイルアミノ] ピロール-2-カルボキ  
 サミド] インドール-2-カルボキサミド] -1-メチ  
 ルピロール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミ  
 ノ) プロピル] ] カルボキサミド、4- [6- [1-メ  
 チル-4- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエ  
 チル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] ピロール-  
 2-カルボキサミド] インドール-2-カルボキサミ  
 ド] -1-メチルピロール-2- [N- [3- (N, N  
 -ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド (化  
 合物20)、4- [6- [1-メチル-4- [4- [N,

30

40

50

24

ル-4- [1-メチル-4- [4- [N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ] フェニルアセチルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [3- [4- [N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プロピオニルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド(化合物12)、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [4- [4- [N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ] フェニル] ブチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [3- [N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ] フェニルアセチルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [3- [3- [N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プロピオニルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [4- [3- [N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ] フェニル] ブチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [2- [N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ] フェニルアセチルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、

【0044】 6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [3- [2- [N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プロピオニルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [4- [2- [N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ] フェニル] ブチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [4- [N, N-ビス(2-クロロエチル) アミノ] フェノキシメチルカルボ

50

50





30

10

20

30

40

32

ド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-  
[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]  
カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[6-[4-  
[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]-3-ク  
ロロベンゾイルアミノ]インドール-2-カルボキサミ  
ド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-  
[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]  
カルボキサミド、

[0050] 1-メチル-6-[1-メチル-4-(ホルミルアミノ)ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド(化合物23)、1-メチル-6-[1-メチル-4-(ベンゾイルアミノ)ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル-4-(フェニルブチリルアミノ)ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル-4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル-4-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル-4-[2-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル-4-[3,5-ビス[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル-4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニルアセチルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル-4-[3-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]プロピオニルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル-4-[4-[4-

[1-メチル-4-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノキシエチルカルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、

【0052】 1-メチル-6-[1-メチル-4-[3-  
 -[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェノ  
 キシプロピルカルボキサミド]ピロール-2-カルボキ  
 サミド] インドール-2-[N-[3-(N, N-ジメ  
 チルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1-メチル  
 -6-[1-メチル-4-[2-[N, N-ビス(2-  
 クロロエチル)アミノ]フェノキシメチルカルボキサミ  
 ド]ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-  
 [N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]]  
 カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル-4-  
 [2-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フ  
 エノキシエチルカルボキサミド]ピロール-2-カルボ  
 キキサミド] インドール-2-[N-[3-(N, N-ジ  
 メチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1-メチ  
 ル-6-[1-メチル-4-[2-[N, N-ビス(2-  
 クロロエチル)アミノ]フェノキシプロピルカルボキ  
 サミド]ピロール-2-カルボキサミド] インドール-  
 2-[N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピ  
 ル]]カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル  
 -4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミ  
 ノ]-3-メトキシベンゾイルアミノ]ピロール-2-  
 カルボキサミド] インドール-2-[N-[3-(N,  
 N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、1  
 -メチル-6-[1-メチル-4-[4-[N, N-ビス  
 (2-クロロエチル)アミノ]-3-メチルベンゾイ  
 ルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド] インドール  
 -2-[N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピ  
 ル]]カルボキサミド、1-メチル-6-[1-メチル  
 -4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミ  
 ノ]-3-クロロベンゾイルアミノ]ピロール-2-カ  
 ルボキサミド] インドール-2-[N-[3-(N, N-  
 ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド、

【0053】以上の化合物のクロル原子をブロム原子に置き換えた化合物も同様に合成できる。また、[N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] をN- (2-アミノエチル)、N- (2-アミノエチル)、ピペリジノプロピル、2-ピコリル、3-ピコリル、4-ピコリル、N-メチル-3-ピコリル、3- (メチルチオ) プロピルに置き換えた化合物も同様に合成できる。

【0054】例えば、6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-(2-ピペリジノエチル)]カルボキサミド(化合物5)、6-[4-[4-

35

〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕ブチルアミノ〕-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔7-アミノ-4-アザヘプチル〕〕カルボキサミド塩酸塩(化合物6)、6-〔4-〔4-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕ブチルアミノ〕-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔2-アミノエチル〕〕カルボキサミド塩酸塩(化合物7)、6-〔4-〔4-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕ブチルアミノ〕-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔3-〔メチルチオ〕プロピル〕〕カルボキサミド塩酸塩(化合物8)、6-〔4-〔4-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕ブチルアミノ〕-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔4-ピコリル〕〕カルボキサミド塩酸塩(化合物9)、

〔0055〕6-〔4-〔4-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕ブチルアミノ〕-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔4-ピコリル〕〕カルボキサミド(化合物10)、3-〔6-〔4-〔4-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕ブチルアミノ〕-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド〕イン

〔0056〕ドール-2-カルボキシアミノメチル〕-1-メチルピリジニウムクロライド(化合物11)、4-〔6-〔4-〔N, N-ジメチルアミノ〕ブチルアミノ〕インドール-2-カルボキサミド〕-1-メチルピロール-2-〔N-〔3-〔N, N-ジメチルアミノ〕プロピル〕〕カルボキサミド(化合物17)、1-メチル-4-〔6-ホルミルアミノ-2-インドールカルボキサミド〕ピロール-2-〔N-ビベリジノエチル〕カルボキサミド(化合物18)、4-〔6-〔4-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕ブチルアミノ〕インドール-2-カルボキサミド〕-1-メチルピロール-2-〔N-ビベリジノエチル〕カルボキサミド(化合物19)、である。さらに例示を続ける。

〔0057〕6-〔1-メチル-4-〔グアニジノアセトアミド〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔4-〔N, N-ジメチルアミノ〕ブチルアミノ〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔グアニジノアセトアミド〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔3-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕カルボキ

36

キサミド、6-〔1-メチル-4-〔4-〔N, N-ジメチルアミノ〕ブチルアミノ〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔3-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔グアニジノアセトアミド〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔2-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔4-〔N, N-ジメチルアミノ〕ブチルアミノ〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔2-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔グアニジノアセトアミド〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔2-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕エチル〕〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔4-〔N, N-ジメチルアミノ〕ブチルアミノ〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔2-〔4-〔N, N-〔ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕エチル〕〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔グアニジノアセトアミド〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔3-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕プロピル〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔4-〔N, N-ジメチルアミノ〕ブチルアミノ〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔3-〔4-〔N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ〕フェニル〕プロピル〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔グアニジノアセトアミド〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔4-N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノフェノキシメチル〕〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔4-〔N, N-ジメチルアミノ〕ブチルアミノ〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔4-N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノフェノキシメチル〕〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔グアニジノアセトアミド〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔4-N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-2-メトキシフェニル〕〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔4-〔N, N-ジメチルアミノ〕ブチルアミノ〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔4-N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-2-メトキシフェニル〕〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔グアニジノアセトアミド〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔4-N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-3-メチルフェニル〕〕カルボキサミド、6-〔1-メチル-4-〔4-〔N, N-ジメチルアミノ〕ブチルアミノ〕ピロール-2-カルボキサミド〕インドール-2-〔N-〔4-N, N

38

ル]カルボキサミド、6-[6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[4-N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-2-メトキシフェニル]カルボキサミド、6-[6-(2-グアニジノアセトアミド)インドール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[4-N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-3-メチルフェニル]カルボキサミド、6-[6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[4-N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ-3-メチルフェニル]カルボキサミド、

【0059】1-メチル-4-〔6-(2-グアニジノアセトアミド)インドール-2-カルボキサミド〕ピロール-2-[N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、1-メチル-4-〔6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド〕ピロール-2-[N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、1-メチル-4-〔6-(2-グアニジノアセトアミド)インドール-2-カルボキサミド〕ピロール-2-[N-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、1-メチル-4-〔6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド〕ピロール-2-[N-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、1-メチル-4-〔6-(2-グアニジノアセトアミド)インドール-2-カルボキサミド〕ピロール-2-[N-[2-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、1-メチル-4-〔6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド〕ピロール-2-[N-[2-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、1-メチル-4-〔6-(2-グアニジノアセトアミド)インドール-2-カルボキサミド〕ピロール-2-[N-[2-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]エチル]カルボキサミド、1-メチル-4-〔6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド〕ピロール-2-[N-[2-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]エチル]カルボキサミド、1-メチル-4-〔6-(2-グアニジノアセトアミド)インドール-2-カルボキサミド〕ピロール-2-[N-[3-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、1-メチル-4-〔6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド〕ピロール-2-[N-[3-

40

30

40

50

42

トアミド) ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-[N-[3-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[1-メチル-4-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチル]アミノ]ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-[N-[3-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、

10 6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- (2-グアニジノアセトアミド) ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [4-N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノフェノキシメチル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [4- (N, N-ジメチルアミノ) プチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [4-N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノフェノキシメチル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- (2-グアニジノアセトアミド) ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [4-N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-2-メトキシフェニル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [4- (N, N-ジメチルアミノ) プチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [4-N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-2-メトキシフェニル] ] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [1-メチル-4- [4- (N, N-ジメチルアミノ) プチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [4-N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-メチルフェニル] ] カルボキサミド、

40 【0062】 1-メチル-4-[1-メチル-4-[6-  
- (2-グアニジノアセトアミド) インドール-2-カル  
ボキサミド] ピロール-2-カルボキサミド] ピロ  
ール-2-[N-[4-[N, N-ビス (2-クロロエチ  
ル) アミノ] フェニル] カルボキサミド、 1-メチル-  
4-[1-メチル-4-[6-[4-(N, N-ジメチ  
ルアミノ) プチリルアミノ] インドール-2-カルボキ  
サミド] ピロール-2-カルボキサミド] ピロール-2-  
-[N-[4-[N, N-ビス (2-クロロエチル) ア  
ミノ] フェニル] カルボキサミド、 1-メチル-4-  
50 [1-メチル-4-[6-(2-グアニジノアセトアミ



44

40

[0063] 6-[1-メチル-4-[6-(2-グアニジノアセトアミド)インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[6-(2-グアニジノアセトアミド)インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[6-(2-グアニジノアセトアミド)インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[2-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[2-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[6-(2-グアニジノアセトアミド)インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[2-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]エチル]カルボ

46

40

50

47

ー [N- [4-N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-2-メトキシフェニル] ] カルボキサミド、1-メチル-6- [1-メチル-4- (グアニジノアセトアミド) ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [4-N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-メチルフェニル] ] カルボキサミド、1-メチル-6- [1-メチル-4- [4- (N, N-ジメチルアミノ) プチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [4-N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ-3-メチルフェニル] ] カルボキサミド、

【0065】以上の化合物のクロル原子をブロム原子に置き換えた化合物も同様に合成できる。また、4-アミノプチリルアミノ、4-グアニジノベンゾイルアミノ、2-ヒドロキシエチルカルボキサミド、2-ピリジルメチルカルボキサミド、3-ピリジルメチルカルボキサミド、4-ピリジルメチルカルボキサミドを2-グアニジノアセトアミドまたは4- (N, N-ジメチルアミノ) プチリルアミノの代わりに結合した化合物も同様に合成できる。例えば、6- (4-グアニジンアセトアミド-1-メチルピロール-2-カルボキサミド) インドール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド (化合物4)、である。

【0066】さらに、次のような化合物も例示できる。

【0067】6- [1-メチル-4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] ベンゾイルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] ベンゾイルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) ] アミノ] フェニル] プロピル] カルボキサミド、6- [1-メチル-4- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) ] アミノ] フェニル] プロピル] カルボキサミド、

【0068】6- [6- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] ベンゾイルアミノ] インドール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] カルボキサミド、6- [6- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] インドール-2-カルボキサミド] インドール-2-カルボキサミド、

48

ル-2- [N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] カルボキサミド、6- [6- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] ベンゾイルアミノ] インドール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) ] アミノ] フェニル] プロピル] カルボキサミド、6- [6- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] インドール-2-カルボキサミド] インドール-2- [N- [3- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) ] アミノ] フェニル] プロピル] カルボキサミド、

【0069】1-メチル-4- [6- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] ベンゾイルアミノ] インドール-2-カルボキサミド] ピロール-2- [N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] カルボキサミド、1-メチル-4- [6- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] インドール-2-カルボキサミド] ピロール-2- [N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] カルボキサミド、1-メチル-4- [6- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] インドール-2-カルボキサミド] ピロール-2- [N- [3- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) ] アミノ] フェニル] プロピル] カルボキサミド、1-メチル-4- [6- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] インドール-2-カルボキサミド] ピロール-2- [N- [3- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) ] アミノ] フェニル] プロピル] カルボキサミド、

【0070】4- [6- [1-メチル-4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] ベンゾイルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-2- [N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] カルボキサミド、4- [6- [1-メチル-4- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-2- [N- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] カルボキサミド、4- [6- [1-メチル-4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] ベンゾイルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-2- [N- [3- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) ] アミノ] フェニル] プロピル] カルボキサミド、4- [6- [1-メチル-4- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] ピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-カルボキサミド、

ミド] -1-メチルピロール-2-[N-[3-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、

【0071】6 [1-メチル-4-[1-メチル-4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[1-メチル-4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[1-メチル-4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[1-メチル-4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[1-メチル-4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、

【0072】1-メチル-4-[1-メチル-4-[6-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]ピロール-2-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、1-メチル-4-[1-メチル-4-[6-[4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]ピロール-2-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、1-メチル-4-[1-メチル-4-[6-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]ピロール-2-[N-[3-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、1-メチル-4-[1-メチル-4-[6-[4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]ピロール-2-[N-[3-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、

【0073】6-[1-メチル-4-[6-[4-

[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[6-[4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[6-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、6-[1-メチル-4-[6-[4-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-[4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)]アミノ]フェニル]プロピル]カルボキサミド、

【0074】本発明の化合物は、優れた活性を持つ抗癌剤として使用される。使用される癌腫は、白血病、骨肉腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、大腸癌、肺癌等である。本発明の化合物の投与方法としては、投与対象の症状等により当然異なるが、成人1日当たり、0.01-100mgを1回または数回に分割し、錠剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、カプセル剤、シロップ剤等の経口投与剤、または注射剤、座剤、輸血用等張液等の非経口投与剤として投与できる。

【0075】例えば錠剤とする場合、吸着剤としては結晶性セルロース、軽質無水ケイ酸等を用い、賦形剤としてはトウモロコシデンプン、乳糖、磷酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等が用いられる。また、注射剤とする場合、化合物の水溶液または、綿実油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、オリーブ油等を用いた懸濁性水溶液、さらにはHCO-60等の界面活性剤等を用いた乳濁液として使用される。

【0076】

【実施例】以下、実施例をもってこの発明を説明するが、この例に限定されるものではない。

#### 製造例1

##### エチルピルベートm-ニトロフェニルヒドラゾン

濃塩酸67mLにm-ニトロアニリン22.4g(0.16mol)を加え室温で30分攪拌した。氷冷し液温を5℃以下に保ちながら亜硝酸ナトリウム11.9g(0.17mol, 1.05eq)の水100mL溶液を50分かけて滴下した。エチル 2-メチルアセトアセテート23.0g(0.16mol)をエタノール170mLに溶解し、2℃まで氷冷した後、氷冷した50

51

%水酸化カリウム水溶液56mLを滴下し、続けて氷水330mLを加え、上記操作により調整したジアソニウム溶液を液温を5℃以下に保ちながら滴下した。滴下終了後、そのまま30分間攪拌し、生じている固体を濾取した。熱メタノールより再結晶を行うことにより、標題化合物をオレンジ色結晶として得た25.46g(63.5%)。

mp. 152℃ (lit. 150°C)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 4.34 (q, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)

【0077】製造例2

6-ニトロインドール-2-カルボン酸エチル

エチルピルベートm-ニトロフェニルヒドラゾン25g(0.1mol)にポリりん酸203gを加え、内温105℃に加熱し、メカニカルスターラーを用いて攪拌した。40分後、氷水700mLを加え、生じた結晶を濾取して粗生成物を得た。乾燥後シリカゲルカラムにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=4/1→1/1)、アセトンで再結晶することにより標題化合物をクリーム色結晶(2.58g, 11.0%)として得た。

mp. 198-200℃ (lit. 195-197℃)

NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.44 (t, 3H)

元素分析(計算値)C: 56.41, H: 4.30, N: 12.01, (分析値)C: 56.28, H: 4.09, N: 11.91

【0078】実施例1 (中間体(a)の合成方法)

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸エチル

6-ニトロインドール-2-カルボン酸エチル1.50gをDMF10mLとメタノール16mLの混合溶媒に溶解し、Pd-C(0.55g)を用いて常圧接触水添して対応するアミノ体導いた。このアミノ体を30mLのDMFに溶解し、1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸1.09gとDCC1.44g、HOBt0.95gを氷冷下素置換して加えた。氷浴を外し、7時間攪拌後一夜放置した。固体を濾別し、残渣にメタノールを加え、溶け残った固体を濾取して目的物の黄白色結晶1.80g(79%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.2 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.0 (s, 3H)

【0079】実施例2 (化合物(1)の合成方法)

6-(4-ホルミルアミノ-1-メチルピロール-2-

52

カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

(反応1) 6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸エチル1.5gを1N水酸化ナトリウム水溶液50mLとエタノール50mL中で1時間加熱還流した。水を加え、4N塩酸で酸性とし、薄黄色の粉末を濾取し、目的物1.36g(98.6%)を得た。

mp. >270℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)

(反応2) 6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸1.2gをDMF40mLに溶解し、CDI0.71gを加え、氷冷下N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン0.5mLを加えて攪拌した。室温で2時間攪拌し、一夜放置した。溶媒を留去し残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。さらに酢酸エチルで抽出し酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をエーテルでスラッシングして目的物1.14g(75.5%)を得た。NMRデータは実施例15と一致した。

(反応3) 6-(4-ホルミルアミノ-1-メチルピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド0.13g(0.32mmol)からPd-C(0.06g)を用いて常圧接触水添を行い対応するアミノ体導いた。CDI0.28g(1.73mmol)のTHF4mLの溶液にぎ酸60μLを加え1時間攪拌したものを、上記のアミノ体のDMF4mL溶液に滴下した。室温で4時間攪拌後一夜放置した。溶媒を留去し残渣をアルミナカラムで精製した。これをエーテルを用いて結晶化し、目的物のクリーム色結晶を78mg(0.19mmol, 59.4%)得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.07 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.41 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.5

53

0 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.29 (q, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.68 (m, 2H) IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3273, 2947, 1644, 1552, 1406, 1251, 1131, 826

【0080】実施例3 (化合物(2)の合成方法)

6-[4-(4-フェニルブチルアミノ)-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド0.08g (0.19mmol)を接触水素添加して対応するアミノ体へと導いた。これをDMFに溶解し、4-フェニル-n-酪酸48mg (0.29mmol, 1.5eq), HOBt31mg (0.23mmol, 1.2eq)を加え、窒素雰囲気下氷冷し、DCC46mg (0.22mmol, 1.2eq)を加え、室温にもどし6時間攪拌後一晩放置した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン/メタノール24%にて溶出)エーテルより結晶化することにより標題化合物を淡黄白色結晶として28mg (0.051mmol)を得た。

mp. 178.5-181.5°C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.82 (s, 1H) 9.8 (s, 1H) 8.4 (t, 1H) 8.0 (s, 1H) 7.5 (d, 1H) 7.32-7.28 (m, 3H) 7.22-7.17 (m, 4H) 7.0 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 3.84 (s, 3H) 2.6 (t, 2H) 2.33 (t, 2H) 2.27 (t, 2H) 2.2 (s, 6H) 1.9 (m, 2H) 1.7 (m, 2H)

【0081】実施例4 (化合物(3)の合成方法)

6-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゾイルアミノ]-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド塩酸塩

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド0.22g (0.51mmol)をDMF5mL-メタノール5mLに溶解しPd/C0.1gを触媒として接触水素添加をおこなった。Pd/Cを濾別した後減圧下メタノールを留去した。得られたアミノ体粗生成物DMF溶液にトリエチルアミン78 $\mu$ L (0.56mmol, 1.1eq)を加え、窒素雰囲気下氷冷攪拌し4-(N,N-ビ

54

ス(2-クロロエチル)アミノ)ベンゾイルクロライド(0.6mmol)/塩化メチレン4mL溶液を添加し、室温にもどし一晩放置した。減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(酢エチ/IPA/水=6/2/1で溶出)、エタノール/IPA/エーテルにて固めることにより標題化合物48mg (0.077mmol, 15.3%)を黄色固体として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.00 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (m, 8H), 2.82 (m, 2H), 2.63 (s, 8H), 1.84 (m, 2H)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2964, 1647, 1559, 1521, 1397, 1245, 832

【0082】実施例5 (化合物(4)の合成方法)

6-(4-グアニジンアセトアミド-1-メチルピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド60mg (0.14mmol)をPd-Cを触媒に接触水素添加により対応するアミノ体へと導いた。これをDMF4mLに溶解し、グアニジン酢酸塩塩68mg (0.44mmol, 3.16eq)を加え窒素気流下水冷攪拌した。DCC88mg (0.43mmol, 3.0eq)を加え室温にもどし4.5時間攪拌後一晩放置した。TLCにて反応終了を確認後、生じた固体を濾別し溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトにて精製し(水/メタノール5%で溶出)、メタノール/IPAにて結晶化することにより標題化合物53mg (0.10mmol, 73.0%)を白色結晶として得た。

mp. 220-228°C (dec.)

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.35 (bs, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.7 (t, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.35 (bs, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 1.95 (m, 2H)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 2724, 1635, 1556, 1244, 1061, 742

55

元素分析 (計算値+2HCl+1.5IPA) C: 48.67, H: 6.91, N: 19.65, Cl: 11.05 (分析値) C: 48.61, H: 6.68, N: 19.95, Cl: 11.32

【0083】実施例6 (化合物(5)の合成方法)

6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-(2-ピペリジノエチル)]カルボキサミド

(反応1) 6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-(2-ピペリジノエチル)]カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸0.20g (0.56mmol)をDMF 5mLに溶解しCDI 0.11g (0.68mmol, 1.2eq)を加え、窒素雰囲気下室温で攪拌した。1時間後氷冷し1-(2-アミノエチル)ピペリジン88μL (0.61mmol, 1.1eq)を加え、室温に戻し7時間攪拌して一晩放置した。減圧下濃縮し残渣を0.5N水酸化ナトリウム水溶液、塩化メチレンでスラジグして、メタノール洗浄した。スラジグ濾液は分液し、塩化メチレン層とメタノール洗浄液をあわせ濃縮し0.5N水酸化ナトリウム水溶液、塩化メチレンでスラジグし、さきの結晶とあわせ標題化合物0.16g (0.36mmol, 65.1%)を黄白色結晶として得た。

mp. 251-253°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.1 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.4 (m, 4H), 1.5 (m, 4H), 1.38 (m, 2H)

(反応2) 6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-(2-ピペリジノエチル)]カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-(2-ピペリジノエチル)]カルボキサミド0.15g (0.34mmol)をメタノール5mLとDMF 7mLの混合溶媒に溶解しPd-C 0.07gを触媒として接触水素添加を行い対応するアミノ体へ導いた。粗生成物をDMF 5mLに溶解しクロラムブシル0.10g (0.33mmol, 1.0eq)、HOBt 50mg (0.37mmol, 1.1eq)を加え、窒素雰囲気下氷冷攪拌しDCC 77mg (0.35mmol, 1.0eq)を加え、室温にもどし4.5時間攪拌後一晩放置した。反応終了を確

56

認後生じた結晶を濾別し濾液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン/メタノール16%で溶出)標題化合物のHOBt塩0.18gを得た。これを0.5N水酸化ナトリウム水溶液と塩化メチレンで分液し、塩化メチレン層をシリカゲルプレートで精製(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100/20/1)することにより標題化合物56mg (0.081mmol, 23.9%)を淡黄白色結晶として得た。

mp. 114-118°C (dec.)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.0 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 3.38 (s, 3H), 2.44 (m, 4H), 2.4 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.5 (m, 4H)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3293, 2934, 1638, 1519, 1246, 740

元素分析 (計算値+H<sub>2</sub>O) C: 60.67, H: 6.65, N: 12.91, Cl 9.95, (分析値) C: 60.74, H: 6.73, N: 12.91, Cl: 9.64

【0084】実施例7 (化合物(6)の合成方法)

6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]インドール-2-[N-(7-アミノ-4-アザヘプチル)]カルボキサミド塩酸塩

(反応1) 1-N-tert-ブトキシカルボニル-7-アミノ-4-アザヘプタン

ジプロピレントリアミン6.7g (0.051mol, 4.25eq)をジオキサン50mLに溶解し、室温でジ-tert-ブチルジカルボネート2.7g (0.012mol)のジオキサン40mL溶液を5時間かけて滴下し、一晩放置後さらに9時間攪拌した。減圧下濃縮後、残留物に水80mLを加え塩化メチレンにて3回抽出し、水洗3回の後硫酸ナトリウム乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をガラスチューブオープン(0.2mmHg, 220°C)にて減圧蒸留することにより、標題化合物0.80g (3.45mmol)を黄色オイルとして得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.21 (bs, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

(反応2) 6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-(7-tert-ブトキシカルボニル-7-アミノ-4-アザヘ

57

ブチル) ] カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド) インドール-2-カルボン酸 0.40 g (1.17 mmol)、CDI 0.23 g (1.42 mmol, 1.2 eq) を DMF 8 mL に溶解し、窒素気流下室温で攪拌した。1 時間後氷冷し、1-N-t-ブトキシカルボニル-7-ジアミノ-4-アザヘプタン 0.54 g (2.3 mmol, 2.0 eq) の DMF 5 mL 溶液を加え室温にもどし 8 時間攪拌後一夜放置した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトにて精製 (塩化メチレン/メタノール 20-24 % で溶出) した。エーテルでスラッシングすることにより標題化合物 0.26 g (0.49 mmol) を黄色結晶として得た。

mp. 174-177°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.1 (s, 1H) 8.5 (t, 1H) 8.2 (s, 1H) 8.0 (s, 1H) 7.7 (s, 1H) 7.5 (d, 1H) 7.3 (d, 1H) 7.0 (s, 1H) 6.8 (m, 1H) 4.0 (s, 3H) 3.3 (m, 2H) 3.0 (m, 2H) 2.6 (t, 2H) 2.5 (t, 2H) 1.7 (m, 2H) 1.5 (t, 2H) 1.37 (s, 9H)

(反応 3) 6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] インドール-2-[N-(7-N-t-ブトキシカルボニル-7-アミノ-4-アザヘプチル)] カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) インドール-2-[N-(7-N-t-ブトキシカルボニル-7-アミノ-4-アザヘプチル)] カルボキサミド 0.26 g (0.49 mmol) を DMF 4 mL とメタノール 4 mL の混合溶媒に溶解し、10% Pd-C 0.10 g を加え、接触水素添加を行った。反応終了後、触媒を濾別、濃縮し、残留物を DMF 8 mL に溶解した。クロラムブシル 0.15 g (0.49 mmol, 1.0 eq)、HOBt 73 mg (0.54 mmol, 1.1 eq) を加え、窒素気流下氷冷攪拌し DCC 0.11 g (0.53 mmol, 1.1 eq) を加え、た後室温にもどした。8 時間攪拌して一夜放置の後、生じた固体を濾別し減圧下濃縮し、残留物を塩化メチレン 80 mL に溶解し、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液と分液し、さらに塩化メチレン抽出 2 回をおこなった。硫酸ナトリウム (無水) 乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトにて精製 (塩化メチレン/メタノール 25 % で溶出) しエーテルより結晶化することにより標題化合物 144 mg (0.19 mmol) を黄色結晶として得た。

mp. 188°C (dec.)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.5 (s, 1H) 9.8 (s, 2H) 8.5 (m, 1H) 7.95 (s,

58

1H) 7.5 (d, 1H) 7.3 (d, 1H) 7.2 (s, 1H) 7.04 (d, 2H) 7.04 (s, 1H) 6.95 (s, 1H) 6.88 (m, 1H) 6.67 (d, 2H) 3.84 (s, 3H) 3.7 (s, 8H) 3.0 (q, 2H) 2.7 (m, 2H) 2.65 (t, 2H) 2.25 (t, 2H) 1.8 (m, 2H) 1.74 (m, 2H) 1.6 (m, 2H)

(反応 4) 6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] インドール-2-[N-(7-アミノ-4-アザヘプチル)] カルボキサミド塩酸塩

6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] インドール-2-[N-(7-N-t-ブトキシカルボニル-7-アミノ-4-アザヘプチル)] カルボキサミド 0.13 g (0.17 mmol) をトリフルオロ酢酸 2 mL に溶解し、窒素気流下室温で攪拌した。1 時間後減圧下 <40 °C で溶媒を留去し、残留物をエーテルより結晶化することにより標題化合物のトリフルオロ酢酸塩 130 mg (0.117 mmol) を得た (mp. 111-118 °C)。得られた塩の 95 mg を 4 N 塩酸/ジオキサン 2 mL に懸濁し共沸した。同操作をさらに 2 回繰り返すことにより標題化合物 82 mg (0.093 mmol) を肌色結晶として得た。

mp. 177.5-180°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.5 (s, 1H) 9.82 (s, 1H) 9.81 (s, 1H) 8.57 (m, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.84 (bs, 1H) 7.5 (d, 1H) 7.3 (d, 1H) 7.2 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) 7.04 (d, 2H) 6.97 (s, 1H) 6.67 (d, 2H) 3.84 (s, 3H) 3.7 (s, 8H) 3.4 (t, 2H) 3.0 (m, 4H) 2.87 (m, 2H) 2.5 (m, 2H) 2.25 (t, 2H) 1.88-1.8 (m, 6H)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3278, 2956, 1678, 1519, 1202, 1135, 837, 722

【0085】実施例 8 (化合物 (7) の合成方法)

6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] インドール-2-[N-(2-アミノエチル)] カルボキサミド塩酸塩 (反応 1) 6-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) インドール-2-(N-シアノエチル) カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) インドール-2-カルボン酸 0.40 g (1.2 mmol) を DMF 12 mL に溶解し、CDI 0.



2.2 g (1.36 mmol, 1.2 eq)を加えて攪拌した。4.5時間後、窒素雰囲気下氷冷し2-シアノエチルアミン0.10 mL (1.36 mmol, 1.2 eq)をシリンジ滴下し、室温にもどし9時間攪拌した。減圧下溶媒留去後、残渣にメタノールでスラッシングすることにより標題化合物を黄色結晶 (0.42 g, 9.8.2%)として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.1 (s, 1H), 8.8 (t, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.55 (d, 1H) 7.35 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.5 (q, 2H), 2.8 (t, 2H)

(反応2) 6-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)インドール-2-[N-(2-アミジノエチル)]カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)インドール-2-[N-(2-シアノエチル)]カルボキサミド0.63 g (1.66 mmol)をエタノール25 mLに懸濁し、氷冷下塩酸ガスを吹き込んだ。1時間後吹き込みを止め室温にもどし1.5時間攪拌した。溶媒を留去後残渣をエーテルで洗浄し、上清をデカントして除いた。得られた結晶をメタノール5 mLとエタノール13 mLの混合溶液に懸濁し、室温で攪拌しながらアンモニアガスを2.5時間吹き込み、生じた固体を濾取することにより標題化合物を黄白色結晶 (0.58 g, 80.5%)として得た。

mp. 267-268°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.15 (s, 1H), 9.06 (bs, 1H), 8.77 (t, 1H), 8.7 (bs, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 2.7 (t, 2H)

(反応3) 6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]インドール-2-[N-(2-アミジノエチル)]カルボキサミド塩酸塩

6-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)インドール-2-[N-(2-アミジノエチル)]カルボキサミド塩酸塩0.15 g (0.35 mmol)をDMFとメタノールの混合溶媒中、Pd-Cを用いて接触水素添加を行い、対応するアミノ体を合成した。触媒を濾別し、濾液の濃縮残渣をDMF 5 mLに溶解し、クロラムブシル104 mg (0.34 mmol, 0.98 eq), HOBt 55 mg (0.41 mmol, 1.1 eq)を加え、窒素気流下氷冷し、DCC 82 mg (0.40 mmol, 1.1 eq)を添加後室温

にもどし、6時間攪拌後一晩放置した。翌日生じた固体を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン/メタノール20%で溶出)塩化メチレンで結晶化することにより標題化合物を淡黄色結晶 (91 mg, 38.2%)として得た。

mp. 158-162°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.8 (s, 2H), 9.02 (bs, 2H), 8.67 (t, 1H), 8.57 (bs, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (s, 1H) 7.04 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 3.6 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.5 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.8 (m, 2H)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>; 3285, 2961, 1635, 1519, 1248, 743

【0086】実施例9 (化合物(8)の合成方法)

6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(メチルチオ)プロピル]]カルボキサミド塩酸塩

(反応1) 6-(4-ホルミルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド)インドール-2-カルボン酸

6-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)インドール-2-カルボン酸0.35 g (1.07 mmol)をPd-Cを用いて接触水素添加を行い、対応するアミノ体へと導いた。これをDMF 6 mLに溶解し、CDI 0.87 g (5.37 mmol, 5.0 eq)/THF 15 mLにぎ酸0.20 mL (5.3 mmol, 5.0 eq)を加え、1.5時間攪拌調製したものを窒素雰囲気下氷冷攪拌しながら滴下し、滴下終了後室温にもどし4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンと0.5N水酸化ナトリウム水溶液で分液し、水層を4N塩酸で酸性にし生じた結晶を濾取することにより標題化合物を茶褐色結晶として0.25 g (0.80 mmol)得た。74.3%mp. 213-215°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.06 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)

(反応2) 6-(4-ホルミルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(メチルチオ)プロピル]]カルボキサミド

61

6- (4-ホルミルアミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド) インドール-2-カルボン酸 0.21 g (0.76 mmol) を DMF 7 mL に溶解し、CDI 0.14 g (0.86 mmol, 1.13 eq) を加え、窒素雰囲気下室温撹拌した。1.5 時間後水冷し、3- (メチルチオ) プロピルアミン 92  $\mu$ L (0.84 mmol, 1.1 eq) を加え、室温にもどし 4.5 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し (塩化メチレン/メタノール 8% で溶出)、エーテルより結晶化することにより標題化合物 0.23 g (0.60 mmol, 71.9%) を茶白色結晶として得た。

mp. 215-220°C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.1 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 9.4 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.8 (m, 2H)

(反応3) 6- (4-アミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド) インドール-2- [N- [3- (メチルチオ) プロピル] ] カルボキサミド塩酸塩

6- (4-ホルミル-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド) インドール-2- [N- [3- (メチルチオ) プロピル] ] カルボキサミド 0.21 g (0.55 mmol) をメタノール 7 mL に懸濁し、4N 塩酸/ジオキサン 0.6 mL を加え、室温で 5 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し残渣に塩化メチレンとメタノールを加え、生じた結晶を濾取することにより標題化合物を褐色結晶として 0.15 g (0.38 mmol, 69.1%) 得た。

(反応4) 6- [4- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] -1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] インドール-2- [N- [3- (メチルチオ) プロピル] ] カルボキサミド塩酸塩

6- (4-アミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド) インドール-2- [N- [3- (メチルチオ) プロピル] ] カルボキサミド塩酸塩 0.15 g (0.38 mmol) を DMF 5 mL に溶解し、トリエチルアミン 53  $\mu$ L (0.38 mmol, 1.0 eq)、DMAP (触媒量)、クロラムブシル 119 mg (0.39 mmol, 1.0 eq) を加え、窒素雰囲気下水冷撹拌した。DCC 96 mg (0.47 mmol, 1.2 eq) を加え、室温にもどし 1 時間撹拌後一晩放置した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し (塩化メチレン/メタノール 4% で溶出)、エーテルより結晶化することにより標題化合物 90 mg (0.14 mmol, 37.0%) を黄色結晶として得た。

62

mp. 230-233°C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.8 (s, 2H), 8.4 (t, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 3.35 (t, 2H), 2.5 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 4H)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3403, 3303, 2918, 1639, 1520, 1405, 1248, 825

【0087】実施例 10 (化合物 (9) の合成方法)

6- [4- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] -1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] インドール-2- [N- (4-ピコリル) ] カルボキサミド塩酸塩

(反応1) 6- (1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) インドール-2- [N- (4-ピコリル) ] カルボキサミド

6- (1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド) インドール-2-カルボン酸 0.30 g (0.88 mmol)、CDI 0.17 g (1.05 mmol, 1.2 eq) を DMF 7 mL に溶解し、窒素雰囲気下室温で撹拌した。1 時間後水冷し 4-ピコリルアミン 0.10 mL (1.0 mmol, 1.14 eq) を加え、室温にもどし 2.5 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をメタノールでスラッシングすることにより標題化合物 0.33 g (0.79 mmol, 89.6%) を黄白色結晶として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.13 (s, 1H), 9.07 (t, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.0 (s, 3H)

(反応2) 6- [4- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] -1-メチル-2-ピロールカルボキサミド] インドール-2- [N- (4-ピコリル) ] カルボキサミド塩酸塩

6- (1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド) インドール-2- [N- (4-ピコリル) ] カルボキサミド 0.34 g (0.81 mmol) を Pd-C を触媒に用いて常圧接触水添でアミノ体へと導いた。これを DMF 5 mL に溶解し、クロラムブシル 0.22 g (0.72 mmol, 0.89 eq), HOBT 0.11 g (0.81 mmol, 1.0 eq) を加え、窒素雰囲気下水冷し、DCC 0.16 g (0.78 mmol, 0.96 eq) を加え、室温にもどし一晩放置し

63

た。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン/メタノール 8%で溶出)、エーテルより結晶化することにより標題化合物 0.133 g (0.20 mmol, 27.4%) を淡黄色結晶として得た。

mp. >300°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.82 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 9.07 (t, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 2.25 (t, 2H), 1.8 (ddd, 2H) IR (KBr) cm<sup>-1</sup>; 3405, 3287, 2933, 1648, 1519, 1246, 827, 742

【0088】実施例11 (化合物(10)の合成方法)

6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]インドール-2-[N-(3-ピコリル)]カルボキサミド

(反応1) 6-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)インドール-2-[N-(3-ピコリル)]カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸 0.20 g (0.56 mmol) を DMF 5 mL に溶解し、CDI 0.11 g (0.68 mmol, 1.2 eq) を加え、室温で攪拌した。1時間後氷冷し、3-ピコリルアミン 63 μL (0.62 mmol, 1.1 eq) を加え、室温にもどし11時間攪拌した。溶媒を留去後残渣をメタノールでスラッジングすることにより、標題化合物を黄白色結晶 (0.21 g, 89.6%) として得た。

mp. >270°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.1 (s, 1H), 9.0 (t, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.0 (s, 3H)

(反応2) 6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]インドール-2-[N-(3-ピコリル)]カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボキサミド)インドール-2-[N-(3-ピコリル)]カルボキサミド 0.36 g (0.86 mmol) から Pd

64

-C を触媒に用いて常圧接触水添で相応するアミノ体を合成した。このアミノ体を DMF 15 mL に溶解し、クロラムブシル 0.26 g (0.85 mmol, 1.0 eq)、HOBt 0.13 g (0.96 mmol, 1.1 eq) を加え、窒素気流下氷冷し、DCC 0.20 g (0.97 mmol, 1.1 eq) を加え、室温にもどし5時間攪拌後一晩放置した。生じている固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製した(塩化メチレン/メタノール 4-8%)。溶出フラクションを濃縮し残渣をメタノールでスラッジングしたところ標題化合物が白色結晶 (0.17 g, 29.0%) として得られた。

mp. 270-280 (dec.)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.8 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.0 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 4.52 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 2.24 (t, 2H), 1.82 (m, 2H)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>; 3293, 2932, 1656, 1520, 1434, 1250, 826

【0089】実施例12 (化合物(11)の合成方法) 3-[6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチルアミノ)フェニル]ブチルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]インドール-2-カルボキシアミノメチル]-1-メチルピリジニウムクロライド

6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]インドール-2-[N-(3-ピコリル)]カルボキサミド 0.10 g (0.15 mmol) を THF 2 mL と DMF 3 mL の混合溶媒に溶解し、ヨードメタン 50 μL (0.80 mmol, 5.4 eq) を加え、室温で7時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をメタノール 70 mL に溶解しイオン交換カラム (Dowex 1×8) を通した。溶出フラクションを濃縮し、IPA にて結晶化することにより標題化合物 44 mg を、また濾液から2次品 51 mg をそれぞれ淡黄白色結晶 (95 mg, 87.4%) として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.83 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.3 (t, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d,

65

2H), 6.97 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 4.37 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 2.25 (t, 2H), 1.8 (m, 2H)

KBr (cm<sup>-1</sup>); 3263, 2957, 1649, 1519, 1244, 741

【0090】実施例13 (中間体(b)の合成方法)

6-ニトロインドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-ニトロインドール-2-カルボン酸0.21g (1.0mmol)をTHF5mLに溶解し、窒素気流下氷冷し、CDI0.18g (1.1mmol, 1.1eq)を加え、室温にもどし攪拌した。2.5時間後、再び氷冷し、N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン0.13mL (1.04mmol, 1.0eq)を滴下し、室温に戻し2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン-水で分液した。硫酸ナトリウム乾燥、減圧下濃縮操作を行った後、得られた残渣をエーテルでスラッジングすることで標題化合物を黄白色結晶(0.24g, 83%)として得た。

mp. 168-169°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.0 (bs, 1H), 9.31 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.72 (q, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.86 (m, 2H)

【0091】実施例14 (化合物(12)の合成方法)

6-[4-[1-メチル-4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

(反応1) 1-メチル-4-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)ピロール-2-カルボン酸エチル

1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸エチル(2.02mmol)からPd-Cを触媒に用いて常圧接触水添で対応するアミノ体を合成した。この4-アミノ-1-メチル-ピロール-2-カルボン酸エチルをDMF6mLに溶解し1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸0.34g (2.0mmol, 1.0eq), HOBt0.30g (2.22mmol, 1.1eq)を加え、窒素気流下氷冷し、DCC0.46g (2.23mmol, 1.1eq)を加え室温にもどし2.5時間攪拌した。生じている固体を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をメタノールでスラッジングすることにより標題化合物を淡黄白色結晶(0.49g, 76.5%)として得た。

66

mp. 231-232°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.25 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.28 (t, 3H)

(反応2) 4-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)-1-メチルピロール-2-カルボン酸

4-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)-1-メチルピロール-2-カルボン酸エチル0.49g (1.53mmol)をエタノール20mLに懸濁し、1.25N水酸化ナトリウム水溶液20mLを加え、100°Cオイルバス中1時間加熱還流した。減圧下エタノールを留去した後、4N塩酸にて酸性にし、生じた結晶を濾取することにより標題化合物を黄白色結晶(0.39g, 87.2%)として得た。

mp. 246.8-248°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)

(反応3) 6-[4-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-ニトロインドール-2-[N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド0.10g (0.34mmol)をメタノール6mLに溶解し、Pd-Cを触媒として接触水素添加を行い、対応するアミノ体を合成した。触媒を濾別後、減圧下濃縮し、残渣をDMF4mLに溶解し、4-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)-1-メチルピロール-2-カルボン酸0.10g (0.34mmol, 1.0eq), HOBt57mg (0.42mmol, 1.2eq)を加え、窒素気流下氷冷攪拌した。DCC77mg (0.37mmol, 1.1eq)を添加後氷浴をはずし、5時間攪拌後一晩放置した。翌日、生じた固体を濾別し、濃縮後シリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン/メタノール16%で溶出)エーテルより結晶化することにより標題化合物を黄色結晶(0.11g, 60.5%)として得た。

mp. 167-171°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.3 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.5 (s, 6H), 1.

9 (m, 2H)

(反応4) 6-[4-[1-メチル-4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]ピロール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-[4-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド 0.10g

(0.19mmol)をメタノール中Pd-Cを用いて接触水素添加を行い、対応するアミノ体を合成した。触媒をろ過後、濃縮残渣をDMF 3mLに溶解し、クロラムブシル59mg (0.19mmol, 1.0eq), HOBt 29mg (0.21mmol, 1.1eq)を加え、窒素気流下氷冷撹拌し、DCC 43mg (0.21mmol, 1.1eq)を加え、氷浴をはずし4.5時間撹拌後、一夜放置した。翌日生じた固体を濾別し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン/メタノール16%で溶出)、塩化メチレンに溶解し、0.5N水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後乾燥、濃縮、エーテルより結晶化(17mg, 24.6%)して表題化合物を得た。

mp. 200-205 (dec.)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.0 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.9 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 3.2 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.7 (m, 2H)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>; 3297, 2945, 1655, 1520, 1248, 818

【0092】実施例15 (中間体(c)の合成方法)

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-ニトロインドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミドからPd-Cを触媒に用いて常圧接触水添して得た6-アミノインドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド(1.72mmol)のDMF 5mL溶液にHOBt 0.26g (1.92mmol, 1.1eq)、1-メチル-4-ニトロ-2-ピロールカルボン酸 0.29g (1.70mmol, 1.0eq)を加え、窒素気流下、氷冷下撹拌した。EDC 50

0.36g (1.88mmol, 1.1eq)を塩化メチレン3mLとDMF 12mLの混合溶媒に溶解し滴下した。氷浴をはずし2時間撹拌、一晚放置した。翌日反応をチェックしたところ、原料が残っていたのでEDC 10.36mmol (1.88mmol, 1.1eq)を追加し更に6時間撹拌、一晚放置した。反応終了を確認後、減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルと水を加え分液した。酢酸エチル層をあわせ、硫酸ナトリウム(無水)乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をエーテルと少量塩化メチレンでスラッジングすることにより標題化合物を黄色結晶(0.64g)として得た。

mp. 230℃以上

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.63 (s, 1H), 9.9 (bs, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.36 (q, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.77 (s, 6H), 1.92 (m, 2H)

【0093】実施例16 (化合物(13)の合成方法)

6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミドからPd-Cを触媒に用いて常圧接触水添して得た6-(4-アミノ-1-メチル-2-ピロールカルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド(0.73mmol)を塩化メチレン5mLに溶解し、HOBt 0.11g (0.81mmol, 1.1eq)、クロラムブシル 0.22g (0.72mmol, 0.99eq)を加え、塩化メチレン5mLとDMF 2mLを加えた後、窒素気流下、氷冷下撹拌した。DCC 0.16g (0.78mmol, 1.1eq)を加えた後氷浴をはずし、1.5時間撹拌後、一晚放置した。生じている固体を濾別し、濾液を減圧下濃縮することによって得られた残渣を、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液と塩化メチレンで分液し、有機層を硫酸ナトリウム(無水)乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン/メタノール20%で溶出)、濃縮、エーテルより結晶化することで、標題化合物をクリーム色結晶(0.30g, 62.3%)として得た。

mp. 150℃から分解

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.8 (s, 2H), 8.44 (t, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (s, 1

69

H), 7.04 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 4H), 2.37 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.7 (m, 2H)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3286, 2948, 1644, 1520, 1404, 1247

【0094】実施例17 (中間体(d)の合成方法)

6-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-ニトロインドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド0.21g (0.72mmol)をDMF 4mLとメタノール5mLに溶解し、Pd-C 0.10gを加え、接触水素添加を行い対応するアミノ体へと導いた。これをDMFに溶解し6-ニトロインドール-2-カルボン酸0.15g (0.73mmol, 1.0eq), HOBt 0.11g (0.81mmol, 1.1eq)を加え、氷冷室素気流下DCC 0.16g (0.78mmol, 1.1eq)を加え、室温にもどし1時間攪拌後一夜放置した。反応終了を確認後、生じた固体を濾別し濾液を減圧下濃縮し残渣をメタノールでスラッジングすることにより標題化合物0.29g (0.51mmol, 71.2%)を黄色結晶として得た。

mp. 167.5-170°C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.5 (s, 1H) 8.53 (t, 1H) 8.4 (s, 1H) 8.1 (s, 1H) 7.95-7.9 (m, 2H) 7.8 (d, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.6 (d, 1H) 7.5 (d, 1H) 7.45 (d, 1H) 7.3 (t, 1H) 7.26 (t, 1H) 7.1 (s, 1H) 3.3 (m, 2H) 2.6 (m, 2H) 2.4 (s, 6H) 1.8 (m, 2H)

【0095】実施例18 (化合物(14)の合成方法)

6-[6-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミドHOBt塩0.19g (0.42mmol)をPd-Cを用いて接触水素添加を行い対応するアミノ体へと導いた。これをDMFに溶解しクロラムブシル0.14g (0.46mmol, 1.1eq), HOBt 0.06g (0.44mmol, 1.06eq)を加え、窒素気流下氷冷し、DCC

70

0.09g (0.44mmol, 1.06eq)を加え、室温にもどした。7時間攪拌後一夜放置し、反応終了確認後生じていた固体を濾別し、減圧下濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /メタノール 24%で溶出), エーテルより結晶化することにより標題化合物のHOBt塩177mgを得た。このうち109mgを4N塩酸/ジオキサンで2回共沸し、塩化メチレン-IPAより結晶化することにより標題化合物81mg (0.11mmol)をクリーム色結晶として得た。

mp. 171-175°C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.1 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H), 9.9 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 3.7 (s, 8H), 3

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3247, 2961, 2676, 1636, 1545, 1245, 830

元素分析 (計算値+1.5HCl+1.5H<sub>2</sub>O) C: 56.51, H: 6.09, N: 12.47, Cl: 15.78, (分析値) C: 56.28, H: 5.74, N: 12.63, Cl: 15.86

【0096】実施例19 (化合物(15)の合成方法)

6-(6-ホルミルアミノインドール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

6-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド93mg (0.21mmol)をPd-Cを用い接触水素添加を行い対応するアミノ体へと導いた。これをDMF 2mLに溶解、窒素気流下氷冷し、CDI 0.17g (1.05mmol, 5.0eq)のTHF 4mL溶液にぎ酸40 $\mu$ L (1.06mmol, 5.0eq)を加え、窒素気流下室温で攪拌することにより調整したものを滴下した。滴下終了後室温にもどし6時間攪拌後反応終了を確認し、減圧下溶媒を留去した。残渣をアルミナカラムクロマトにより精製し( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /メタノール10%で溶出), メタノールと塩化メチレンで結晶化することにより標題化合物48mg (0.11mmol, 51.2%)を白色結晶として得た。

mp. 258-262°C

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.2 (s, 1H) 10.1 (s, 1H) 8.45 (t, 1H) 8.3 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 7.6 (d, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.43 (d, 1

71

H) 7.4 (s, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.05 (s, 1H) 2.4 (m, 2H) 2.25 (s, 6H) 1.7 (m, 2H)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3315, 2866, 1672, 1646, 1532, 1259, 815

元素分析 (計算値+1.2H<sub>2</sub>O) C: 61.58, H: 6.12, N: 17.95, (分析値) C: 61.68, H: 5.98, N: 17.56

【0097】実施例20 (中間体(e)の合成方法)

1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

(反応1) 1-メチル-4-ニトロピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸0.50g (2.94mmol)とチオニルクロライドより調製した1-メチル-4-ピロール-2-カルボニルクロライドを塩化メチレン20mLに溶解し(溶け残りあり)、窒素気流下氷冷撹拌しながら、N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン0.35mL (2.80mmol, 0.95eq)を滴下した。氷浴をはずし、1hr撹拌後、溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンと0.1N水酸化ナトリウム水溶液で分液した。有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濃縮し、標題化合物を白色結晶(0.37g, 5.2%)として得た。

mp. 127.0-128.0°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.61 (bs, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.48 (ddd, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.74 (dd, 2H)

元素分析 (計算値) C: 51.96, H: 7.13, N: 22.12, (分析値) C: 51.86, H: 7.07, N: 22.33

(反応2) 1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

1-メチル-4-ニトロピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド0.17g (0.67mmol)をPd-Cを用い接触水素添加を行い対応するアミノ体へと導いた。これをDMF4mLに溶解し、HOBt0.10g (0.74mmol, 1.1eq)、6-ニトロインドール-2-カルボン酸0.14g (0.68mmol, 1.0eq)を加え、窒素気流下氷冷した。そこにEDCI0.14g (0.73mmol, 1.1eq)のDMF5mL懸濁液を滴下し、室温に戻して4時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と

72

塩化メチレンで分液し、さらに水層を酢酸エチルで3度抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウム(無水)乾燥、濃縮により得られた残渣をエーテルより結晶化することにより、標題化合物を黄色結晶(0.14g, 50.7%)として得た。

mp. 130-134°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.8 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.987 (d, 1H), 7.9 (t, 1H), 7.7 (d, 1H) 7.36 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.75 (m, 2H)

【0098】実施例21 (化合物(16)の合成方法)

1-メチル-4-[6-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチリルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミドからPd-Cを用いて常圧接触水添し1-メチル-4-(6-アミノインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド(0.34mmol)を得た。これを塩化メチレン2mLとDMF2mLの混合溶媒に溶解し、クロラムブシル0.10g (0.33mmol, 0.97eq)、HOBt50mg (0.37mmol, 1.1eq)を加え、窒素気流下氷冷下撹拌した。そこに、DC C77mg (0.37mmol, 1.1eq)をDMF2mLに溶解して滴下し、室温に戻し撹拌を続けた。21.5時間後、生じている結晶を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に塩化メチレンと炭酸ナトリウム飽和水溶液を加え分液し、有機層を硫酸ナトリウム(無水)乾燥後、濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、生じた結晶を濾別し、濾液をシリカゲルカラムクロマトにて精製(塩化メチレン/メタノール20%で溶出)した。溶出フラクションの濃縮残渣をTLCプレートで精製(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=7/3/0.5)し、エーテル・アセトンより結晶化することにより標題化合物を黄白色結晶(48mg, 21.8%)として得た。

mp. 220°C (dec.)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.5 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.8

(s, 1H), 6.7 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 3.2 (q, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 2H)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3286, 2948, 1632, 1519, 1440, 1252

【0099】実施例22 (化合物(17)の合成方法)

1-メチル-4-[6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチリルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]ピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド (0.51 mmol) をPd-Cを用い接触水素添加を行い対応するアミノ体へと導いた。これをDMF 3mLに溶解し、トリエチルアミン0.07mL (0.50 mmol, 1.0 eq) を加え、窒素気流下氷冷撹拌した。4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチリルクロライド (0.60 mmol, 1.17 eq) の塩化メチレン5mL溶液を滴下し、室温に戻し一晩放置した。溶媒を減圧下留去し、残渣を炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチルで分液し、さらに水層を4N水酸化ナトリウム水溶液で強アルカリ性にした後酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウム(無水)乾燥、濃縮によって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン/メタノール/アンモニア水=4/1/0.1-3/7/0.1で溶出)濃縮。エーテルで結晶化することにより標題化合物を黄褐色結晶(80mg, 31.6%)として得た。

mp. 200.8-202.8°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.06 (s, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.46-2.4 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ ; 3285, 2946, 1636, 1542, 1440, 1401, 1255

【0100】実施例23 (中間体(f)の合成方法)

1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-カルボン酸エチル

1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸エチルからPd-Cを用いて常圧接触水添を行い4-アミノ-1-メチルピロール-2-カルボン酸エチル(5.05 mmol)を得た、これをDMF 40mLに溶解し、6-ニトロインドール-2-カルボン酸1.04 g

(5.04 mmol, 1.0 eq), HOBt 0.77 g (5.7 mmol, 1.13 eq) を加え、窒素気流下氷冷下撹拌した。DCC 1.14 g (5.7 eq, 1.1 eq) を加え、室温にもどし5時間撹拌した。生じた結晶を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、残渣に少量のメタノールと塩化メチレンを加え、溶け残る固体を濾取することにより標題化合物を黄色結晶(1.41 g, 78.5%)として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.6 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J=8.8), 7.90 (d, 1H, J=8.8), 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.23 (q, 2H, J=7.3), 3.89 (s, 3H), 1.3 (t, 3H, J=7.3)

【0101】実施例24 (化合物(18)の合成方法)

1-メチル-4-(6-ホルミルアミノ-2-インドールカルボキサミド)ピロール-2-(N-ビペリジノエチル)カルボキサミド

(反応1) 1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-カルボン酸  
1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-カルボン酸エチル 0.8 g (2.25 mmol) をエタノール30mLと1.25 N水酸化ナトリウム水溶液の混合溶液中で1時間加熱還流させた。4N塩酸で酸性にし、生じた固体を濾取して目的物0.7 g (95%)を得た。

mp. 247-249°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.6 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.9-7.85 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.45 (1H, s), 6.95 (1H, s), 3.88 (3H, s)

(反応2) 1-メチル-4-(6-ニトロ-2-インドールカルボキサミド)ピロール-2-(N-ビペリジノエチル)カルボキサミド

1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-カルボン酸 0.35 g (1.06 mmol) をDMF 5mLに溶解し、CDI 0.21 g (1.30 mmol, 1.2 eq) を加え、室温で1時間撹拌した後、1-(2-アミノエチル)ピペリジン 0.18 mL (1.26 mmol, 1.2 eq) を滴下し、さらに撹拌をつづけた。7.5時間後撹拌を止め、そのまま一晩放置した。翌日減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムで精製し(塩化メチレン/メタノール12-16%で溶出)エーテルより結晶化することにより、標題化合物をだいたい色結晶(0.3 g, 64.5%)として得た。

mp. 137-139°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.7 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.9



75

3 (d, 1H, J=8.8), 7.9 (d, 1H, J=8.8), 7.5 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 2.9 (bs, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.5 (bs, 2H)

(反応3) 1-メチル-4-(6-ホルミルアミノ-2-インドールカルボキサミド)ピロール-2-(N-ピペリジノエチル)カルボキサミド

1-メチル-4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)ピロール-2-[N-(2-ピペリジノエチル)]カルボキサミド 0.10g (0.23mmol) をDMF 2mLとメタノール 2mLの混合溶媒に溶解し Pd-C 0.05gを加え、室温で接触水素添加を行った。反応終了後、触媒を濾別し濾液を濃縮してDMF 4mLに溶解し、窒素気流下-45℃まで冷却した。この溶液にCDI 0.19g (1.17mmol, 5.0eq)をTHF 4mLに溶解し、室温で酸 43μL (1.14mmol, 5.0eq)を添加し1時間攪拌した溶液を滴下し、室温にもどし5.5時間攪拌後、一夜放置した。翌日減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムにて精製し(塩化メチレン/メタノール15%で溶出)エーテルで結晶化することにより標題化合物を黄土色結晶(54mg, 53.8%)として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.23 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.5-2.44 (m, 6H), 1.51 (m, 4H), 1.4 (m, 2H)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3265, 2939, 1631, 1589, 1439, 1402, 1257, 828

【0102】実施例25 (化合物(19)の合成方法)

4-[6-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-(N-ピペリジノエチル)カルボキサミド

(反応1) 4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)-1-メチルピロール-2-(N-ピペリジノエチル)カルボキサミド

4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)-1-メチルピロール-2-カルボン酸 0.35g (1.06mmol)をDMF 5mLに溶解し、CDI 0.21g (1.30mmol, 1.2eq)を加え、室温で1時間攪拌した後、1-(2-アミノエチル)ピペリジン 0.18mL (1.26mmol, 1.2eq)を滴下し、さらに攪拌をつづけた。7.5時間後攪拌を止め、そのまま一晩放置した。翌日減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムで精製し(塩化メチレン/メタノール

76

ル12-16%で溶出)エーテルより結晶化することにより、標題化合物をだいたい色結晶(0.30g, 64.5%)として得た。

mp. 137-139℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.7 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.93 (d, 1H, J=8.8), 7.9 (d, 1H, J=8.8), 7.5 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 2.9 (bs, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.5 (bs, 2H)

(反応2) 4-[6-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-(N-ピペリジノエチル)カルボキサミド

4-(6-ニトロインドール-2-カルボキサミド)-1-メチルピロール-2-(N-ピペリジノエチル)カルボキサミド(0.43mmol)からPd-Cを用いて常圧接触水添を行い対応するアミノ体へ導いた。これをDMF 3mLに溶解し、クロラムブシル 0.13g (0.43mmol, 1.0eq)、HOBt 64mg (0.47mmol, 1.1eq)を加え、窒素気流下氷冷し、DCC 0.10g (0.48mmol, 1.1eq)を加え、室温にもどし、2.5時間攪拌後、一夜放置した。翌日減圧下溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、0.5N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸ナトリウム(無水)乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し(塩化メチレン/メタノール12%で溶出)、塩化メチレン/エーテルより結晶化する事により標題化合物を白色結晶(0.15g, 48.5%)として得た。

mp. 139-142℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.2 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.0 (bs, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 3.38 (m, 2H), 2.5 (bs, 4H), 2.3 (t, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.57 (bs, 4H), 1.43 (bs, 2H)

(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3288, 2936, 1637, 1519, 1440, 1251, 1156, 826

【0103】実施例26 (化合物(20)の合成方法)

4-[6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-[N

77

— [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド

(反応1) 4- [6- (1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド) インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-2-カルボン酸エチル 4- (6-ニトロインドール-2-カルボキサミド) -1-メチルピロール-2-カルボン酸エチル 0.50 g (1.40 mmol) から Pd-C を用いて常圧接触水添を行い対応するアミノ体へ導いた。これを DMF 20 mL に溶解し、1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸 0.30 g (1.76 mmol, 1.05 eq)、HOBt 0.25 g (1.85 mmol, 1.1 eq) を加え、窒素気流下氷冷撹拌し、DCC 0.38 g (1.84 mmol, 1.1 eq) を加え、室温にもどし 4.5 時間撹拌を続けた。生じた白色結晶を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にメタノールを加え、生じた結晶を濾取することにより標題化合物を黄色結晶 (0.49 g, 61.0%) として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.7 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.2 (q, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 1.3 (t, 3H)

元素分析 (計算値 + 1.5 H<sub>2</sub>O) C: 54.65, H: 4.99, N: 16.63 (分析値) C: 54.65, H: 4.79, N: 16.61

(反応2) 4- [6- (1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド) インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-2-カルボン酸 4- [6- (1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド) インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-2-カルボン酸エチル 0.55 g (1.15 mmol) をエタノール 10 mL に懸濁し、1.25 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 mL を加え、110℃ オイルバス中 4.5 時間撹拌した。(最終的に溶解) エタノールを減圧下留去し、析出している固体を濾取しメタノールで洗浄することにより、標題化合物を白褐色結晶 (0.34 g, 66.0%) として得た。

mp. 213-215 (発泡)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.3 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.6 (d, 1H, J=8.8), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J=8.8), 7.24 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)

元素分析 (計算値 + H<sub>2</sub>O) C: 53.85, H: 4.

78

3, N: 17.94, (分析値) C: 53.91, H: 4.45, N: 17.57

(反応3) 4- [6- (1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド) インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド

4- [6- (1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド) インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-2-カルボン酸 0.27 g (0.60 mmol) を DMF 8 mL に溶解し、窒素気流下氷冷撹拌した。CDI 0.12 g (0.74 mmol, 1.2 eq) を加え、室温にもどした。2 時間後再び氷冷し、N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン 0.09 mL (0.72 mmol, 1.2 eq) を加え、室温にもどし 6 時間撹拌、一晩放置した。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムにて精製し (塩化メチレン/メタノール 24% で溶出) 溶出フラクションを濃縮、塩化メチレンより結晶化することにより標題化合物を淡黄白色結晶 (0.17 g, 54.6%) として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.2 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.15 (bs, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.6 (m, 2H)

(反応4) 4- [6- [4- [4- [4- [N, N-ビス (2-クロロエチル) アミノ] フェニル] プチリルアミノ] -1-メチルピロール-2-カルボキサミド] インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド

4- [6- (1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド) インドール-2-カルボキサミド] -1-メチルピロール-2- [N- [3- (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] ] カルボキサミド (0.22 mmol) から Pd-C を用いて常圧接触水添を行い対応するアミノ体へ導いた。これにクロラムブシル 68 mg (0.22 mmol, 1.0 eq)、HOBt 36 mg (0.27 mmol, 1.2 eq) を加え、窒素気流下氷冷撹拌した。DCC 50 mg (0.24 mmol, 1.1 eq) を加えた後氷浴をはずし 4.5 時間撹拌した。翌日生じている固体を濾別し、濾液を濃縮し、残渣をアルミナカラムで精製し (塩化メチレン/メタノール 4% で溶出)、エーテルで結晶化することにより標題化合物を淡黄白色結晶 (80 mg, 46.0%) として得た。

mp. 250℃ 以上

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.5 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 8.1 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J=8.8), 7.3 (d, 1H, J=8.8), 7.27 (s, 1H), 7.2 (bs, 2H), 7.04 (d, 2H, J=8.07), 6.97 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.67 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 6H), 3.2 (q, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3290, 2964, 1638, 1578, 1519, 1438, 1245, 824  
元素分析 (計算値+1.5H<sub>2</sub>O) C: 58.75, H: 6.41, N: 15.15, (分析値) C: 58.70, H: 6.32, N: 15.15

【0104】実施例27 (化合物(21)の合成方法)

4-[6-(4-ホルミルアミノ-1-メチルピロール-2-カルボキサミド)-2-インドールカルボキサミド]-1-メチルピロール-2-[N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

4-[6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)-2-インドールカルボキサミド]-1-メチルピロール-2-[N-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド (0.094mmol) からPd-Cを用いて常圧接触水添を行い対応するアミノ体へ導いた。これのDMF 2mL溶液を窒素気流下-45℃に冷却し、これに、CDI 76mg (0.47mmol, 5.0eq) をTHF 2mLに溶解し、ぎ酸17μL (0.45mmol, 5.0eq) を室温で加え、1時間攪拌して調整した溶液を滴下した。滴下終了後室温にもどし、30分攪拌後そのまま一晩放置した。翌日溶媒を減圧下留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーにて精製した。(塩化メチレン/メタノール8%で溶出) エーテルより結晶化することにより標題化合物を淡黄白色結晶 (19mg, 37.7%) として得た。

mp. 134-140℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.0 (bs, 1H), 11.96 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.23 (q, 2H), 2.3 (t, 2H), 2.2 (s, 6H), 1.65 (m, 2H)

【0105】実施例28 (中間体(g)の合成方法)

6-[4-(N, N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボン酸

6-ニトロインドール-2-カルボン酸 0.20g (0.93mmol) をメタノール5mLとDMF 3mLの混合溶媒に溶解し(若干の溶け残りあり)、Pd-Cを用いて接触水素添加を行った。触媒を濾別し、減圧下濃縮した。このアミノ体のDMF 3mLの溶液にトリエチルアミン0.17mL (1.21mmol, 1.3eq)を加え、窒素気流下、氷冷下攪拌した。4-ジメチルアミノブチリルクロライド(カルボン酸に塩化チオニルを反応させて合成した。)(1.19mmol, 1.3eq)の塩化メチレン溶液2.5mLを滴下し、室温に戻した。4時間後、反応の進行が停止したため、上記と同量の4-ジメチルアミノブチリルクロライドを追加し一夜放置した。若干の原料が残った状態で反応を止め、反応液に塩化メチレンを加えたところ固体が析出したので、濾取し塩化メチレンで洗うことにより標題化合物270mg (定量的)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.8 (bs, 1H), 11.65 (s, 1H), 10.3 (bs, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.45 (t, 2H), 1.97 (m, 2H)

【0106】実施例29 (化合物(22)の合成方法)

4-[6-[4-(N, N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-[N-4-[N, N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド

(反応1) 4-[6-[4-(N, N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-カルボン酸エチル

1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸エチル (0.86mmol) からPd-Cを用いて常圧接触水添を行い対応するアミノ体へ導いた。これをDMF 5mLに溶解し、そこに6-[4-(N, N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボン酸 0.25g (0.86mmol, 1.0eq)、HOBt 0.13g (0.96mmol, 1.1eq)を加え、窒素気流下氷冷し、EDCI 0.18g (0.96mmol, 1.1eq)のDMF 4mL溶液を滴下し、室温に戻した。4.5時間攪拌した後、室温で一晩放置し溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルと炭酸ナトリウム飽和水溶液を加え分液し、水層を酢酸エチルで2回、塩化メチレンで1回抽出し、有機層をあわせて硫酸ナトリウム(無水)で乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムにて精製した(塩化メチレン/メタノール8-10%で溶出)。溶媒を留去して残渣をエーテルでスラッシングする事により標題化合物を白色結晶 (0.23g, 60.9%) として得た。

mp. 104.5-108℃

81

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.16 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 4.3 (q, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.5 (q, 4H), 2.35 (s, 6H), 1.9 (m, 2H), 1.35 (t, 3H)

(反応2) 4-[6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-カルボン酸

4-[6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-カルボン酸エチル 0.23g (0.52mmol) をエタノール14mLに懸濁し、1.25N水酸化ナトリウム水溶液 14mLを加え75℃オイルバス中加熱撹拌した。1時間後、減圧下濃縮することによりエタノールをほぼ留去し、4N塩酸にて液性を酸性にしたが、結晶の析出は見られなかった。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしn-ブタノール(n-ブタノール/酢酸/水=4/1/5分液上層)で3回抽出し、ふたたび濃縮した。残渣にメタノールを加えスラッシングすることにより標題化合物(0.15g, 70.1%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.36 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.45 (t, 2H), 1.98 (m, 2H)

(反応3) 4-[6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-[N-4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]カルボキサミド

N,N-ビス(2-クロロエチル)-1,4-フェニレンジアミン 0.10g (0.37mmol, 1.1eq) をDMF 5mLに溶解し、トリエチルアミン 0.05mL (0.36mmol, 1.1eq)、4-[6-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチルアミノ]インドール-2-カルボキサミド]-1-メチルピロール-2-カルボン酸 0.14g (0.34mmol)、HOBt 55mg (0.40mmol, 1.2eq)を加え、窒素気流下氷冷し、DCC 77mg (0.40mmol, 1.2eq)を加え室温にもどし8時間撹拌した。溶媒を留去し残渣をカラムクロマトにて精製し(塩化メチレン/メタノール15-20%で溶出)、メタノールとエーテルより結晶化することで標題化合物を薄茶結晶(89mg, 41.8%)として得た。

mp. 181-190 (dec.)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.34 (s, 1

82

H), 10.1 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.54 (d, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.7 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.7 (s, 8H), 2.95 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 1.94 (m, 2H)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3266, 2958, 2698, 1639, 1518, 1249, 819

10 【0107】実施例30 (中間体(h)の合成方法)

1-メチル-6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸エチル

(反応1) 1-メチル-6-ニトロインドール-2-カルボン酸エチル

6-ニトロインドール-2-カルボン酸エチル 0.30g (1.28mmol) をアセトン20mLに溶解し、炭酸カリウム 0.88g (6.37mmol)、ヨウ化メチル 0.95g (6.7mmol)を加え、1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をn-ヘキサンでスラッシングすることにより標題化合物 0.30g (1.2mmol, 94.4%)を単黄色結晶として得た。

mp. 125-130.5℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.4 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.42 (q, 2H), 4.18 (s, 3H), 1.44 (t, 3H)

30 (反応2) 1-メチル-6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸エチル

1-メチル-6-ニトロインドール-2-カルボン酸エチル 0.30g (1.2mmol) をPd-Cを用いて常圧接触水添で対応するアミノ体へと導いた。これをDMF 6mLに溶解し1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボン酸 0.20g (1.17mmol, 1.0eq)、HOBt 0.18g (1.3mmol, 1.1eq)を加え、窒素雰囲気下氷冷し、DCC 0.27g (1.3mmol, 1.1eq)を加え、室温にもどし8.5時間撹拌後そのまま一晩放置した。生じた白色固体を濾別し、濾液を濃縮し、残渣をエーテルでスラッシングすることにより標題化合物 0.37g (1.0mmol, 85.5%)を黄色結晶として得た。

mp. 207-209℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.3 (q, 2H), 4.0 (s, 6H), 1.34 (t, 3H)

50 【0108】実施例31 (化合物(23)の合成方

法)

6-(4-ホルミルアミノ-1-メチルピロール-2-カルボキサミド)-1-メチルインドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

(反応1) 1-メチル-6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸

1-メチル-6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸エチル 0.35 g (0.95 mmol) をエタノール 12 mL, 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 12 mL に懸濁し 80 °C で加熱撹拌した。1.5 時間後減圧下濃縮し、水の残った状態で濃縮を止め、水を追加し、4 N 塩酸で酸性にし、生じた結晶を濾取することにより標題化合物 0.28 g (0.82 mmol, 86.1%) をだいたい色結晶として得た。

mp. 275-277 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 4.0 (s, 6H)

(反応2) 1-メチル-6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

1-メチル-6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-カルボン酸 0.28 g (0.82 mmol) を DMF 20 mL に溶解し、CDI 0.16 g (0.99 mmol, 1.2 eq) を加え、窒素雰囲気下室温で撹拌した。2.5 時間後氷冷し N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン 0.10 mL (0.80 mmol, 1.1 eq) を加え、室温にもどし 2.5 時間撹拌した。減圧下溶媒留去後、残渣をエーテルでスラッジングすることにより標題化合物 0.30 g (0.70 mmol, 85.2%) を黄色結晶として得た。

mp. 204-206 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.2 (s, 1H), 8.5 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.27 (q, 2H), 2.3 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.66 (m, 2H)

(反応3) 6-(4-ホルミルアミノ-1-メチルピロール-2-カルボキサミド)-1-メチルインドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

1-メチル-6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド 0.29 g (0.68 mmol) を Pd-C を用いて常圧接触水添で対応するアミノ体へと導いた。この 1/3 量を DMF 5 mL に溶解し窒素気流下氷冷撹拌し、CDI 0.19 g (1.17 mmol, 5.1 eq) の THF 3 mL 溶液に 43 μL (1.14 mmol, 5.0 eq) を加え 1 時間撹拌したものを滴下した。氷浴をはずし 3.5 時間撹拌後そのまま一晩放置した。減圧下濃縮し残渣を塩化メチレンと 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液で分液し、有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濃縮した。残渣をアルミナカラムクロマトで精製し(塩化メチレン/メタノール 2% で溶出)、さらに TLC プレートで精製し(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100/30/1 で展開、塩化メチレン/メタノール 20% で抽出)、ごく少量の塩化メチレンとエーテルより結晶化することにより標題化合物 41 mg (0.097 mmol, 42%) を白色結晶として得た。

mp. 169-171 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.1 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 8.46 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.3 (t, 2H), 2.2 (s, 6H), 1.7 (m, 2H)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3276, 2946, 1644, 1539, 1257, 1238, 820

【0109】実施例 32 (化合物 24 の合成方法)

6-[4-[4-[4-[N,N-ビス(2-クロロエチル)アミノ]フェニル]ブチルアミノ]-1-メチルピロール-2-カルボキサミド]-1-メチルインドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド

1-メチル-6-(1-メチル-4-ニトロピロール-2-カルボキサミド)インドール-2-[N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]]カルボキサミド 0.29 g (0.68 mmol) を Pd-C を用いて常圧接触水添で対応するアミノ体へと導いた。この 2/3 量を DMF 5 mL に溶解し、クロラムブシル 137 mg (0.45 mmol, 1.0 eq), HOBt 67 mg (0.50 mmol, 1.1 eq) を加え、窒素雰囲気下氷冷し DCC 102 mg (0.49 mmol, 1.1 eq) を加えた。室温にもどし 3 時間撹拌後一晩放置し、生じた白色結晶を濾別した。濾液を減圧下濃縮し残渣を塩化メチレンと 0.5 N 水酸化ナトリウムで分液し、水槽を塩化メチレンで 2 回抽出し、硫酸ナトリウム乾燥の後シリカゲルカラムクロマトにて精製し(塩化メ

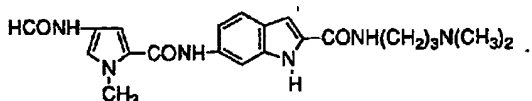
85

チレン/メタノール20%で溶出)、エーテルで粉末化することにより標題化合物を黄色無定型粉末として0.18g (0.26mmol, 59.6%) 得た。  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.86 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 8.46 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.0 (s, 2H), 6.67 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.7 (s, 8\*

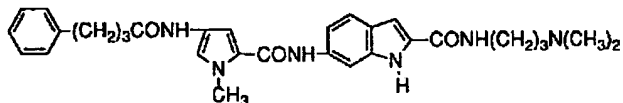
86

\*H), 2.3 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)  
 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3279, 2948, 1648, 1519, 1449, 1249, 779  
 以上、各実施例の化合物の構造式を以下に示した。  
 【0110】  
 【化11】

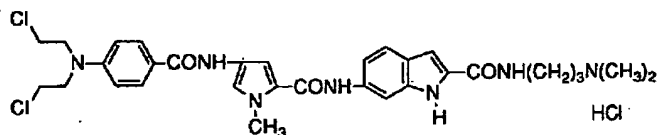
## 実施例2 (化合物1)



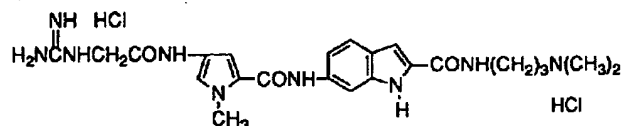
## 実施例3 (化合物2)



## 実施例4 (化合物3)



## 実施例5 (化合物4)



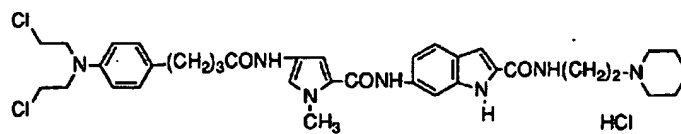
【0111】

【化12】

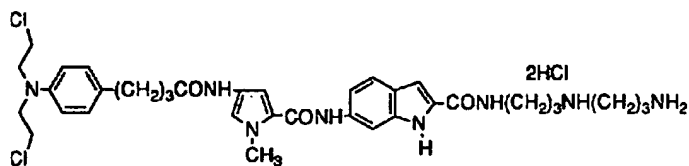
87

88

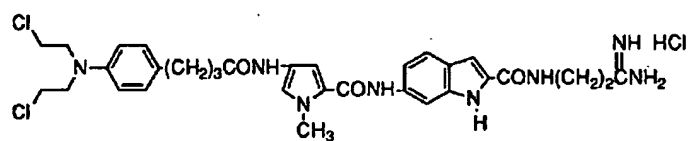
## 実施例6 (化合物5)



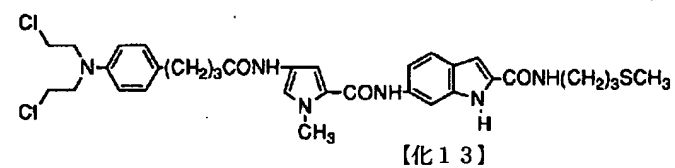
## 実施例7 (化合物6)



## 実施例8 (化合物7)



## 実施例9 (化合物8)

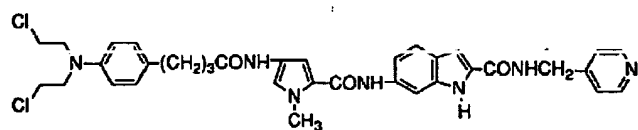


【 0 1 1 2 】

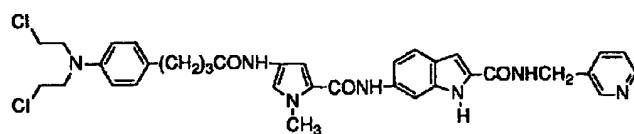
89

90

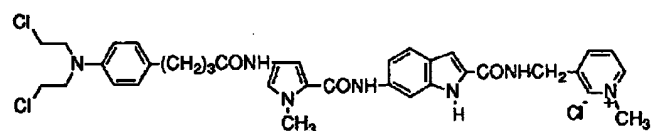
## 実施例10 (化合物9)



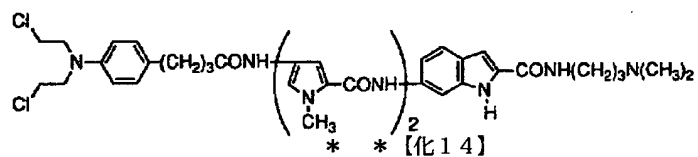
## 実施例11 (化合物10)



## 実施例12 (化合物11)

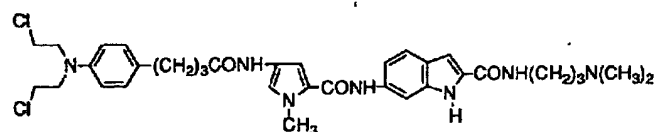


## 実施例14 (化合物12)

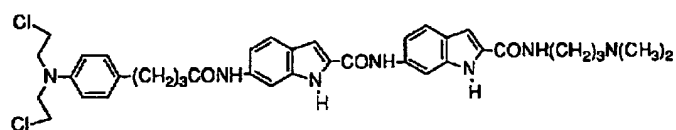


【0113】

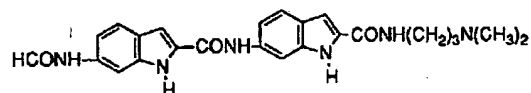
## 実施例16 (化合物13)



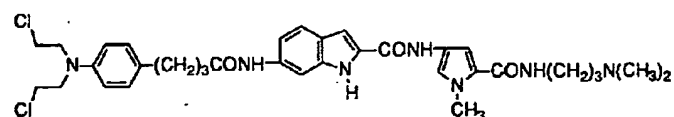
## 実施例18 (化合物14)



## 実施例19 (化合物15)



## 実施例21 (化合物16)



【0114】

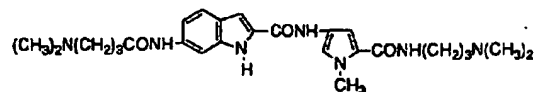
50 【化15】



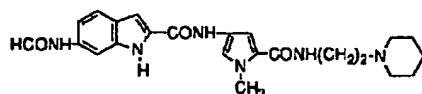
91

92

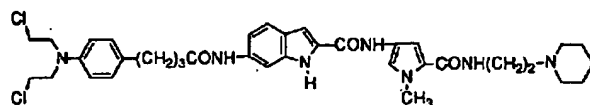
## 実施例22 (化合物17)



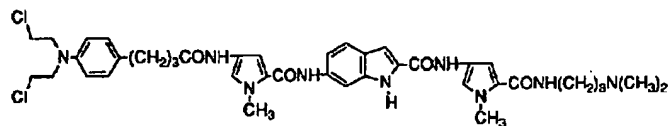
## 実施例24 (化合物18)



## 実施例25 (化合物19)



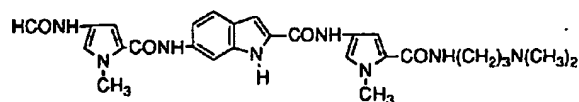
## 実施例26 (化合物20)



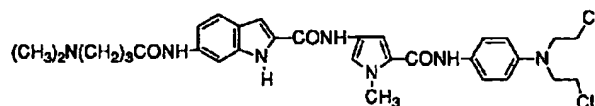
【0115】

\* \* 【化16】

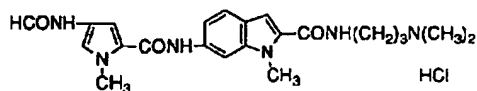
## 実施例27 (化合物21)



## 実施例29 (化合物22)

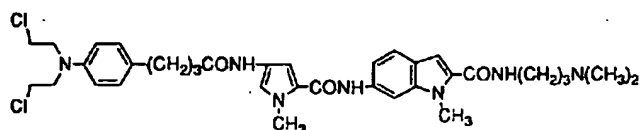


## 実施例31 (化合物23)



HCl

## 実施例32 (化合物24)



## 【0116】実施例33

これらの化合物の抗癌活性について説明する。表1に代表的な化合物の抗腫瘍活性を示す。方法は、インビトロ

の腫瘍細胞増殖抑制作用の測定である。96穴培養プレートにマウスB16メラノーマ細胞をまき、1日後に薬物を加え、更に3日間5%CO<sub>2</sub>中37℃で培養した。

Cancer. Res. 1988年48巻589-60  
1頁に示された方法に準じて50%の増殖抑制を起こす  
のに必要な薬物濃度を求めた。単位はマイクログラム/  
ミリリットルである。比較例としてディスタマイシンの\*

\*結果を同時に示した。

【0117】

【表1】

表1

化合物	活性
化合物1	28
化合物2	15
化合物3	1.5
化合物5	0.15
化合物7	0.35
化合物9	1.5
化合物10	1.5
化合物12	0.11
化合物13	0.16
化合物14	3.1
化合物15	38
化合物19	0.87
化合物20	2.1
化合物21	0.42
ディスタマイシン	36

【0118】

【発明の効果】本発明に示す化合物は、腫瘍細胞増殖抑

制作用を示し、白血病、骨肉腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、  
大腸癌、肺癌等の治療に有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 岩田 大二

千葉県茂原市東郷1190番地の1 三井東庄  
化学株式会社内